

Aus der Augenklinik
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main
(Direktor: Prof. Dr. R. Thiel)

Untersuchungen
über die medikamentöse Verbesserung
der menschlichen Dunkeladaptation
durch orale Verabreichung von Methionin.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der Hohen medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

1965

vorgelegt von
MOHAMMAD SARVESTANI
aus Teheran/Iran

1965

Becker & Co., Wiesbaden-Biebrich



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Augenklinik
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main
(Direktor: Prof. Dr. R. Thiel)

Untersuchungen
über die medikamentöse Verbesserung
der menschlichen Dunkeladaptation
durch orale Verabreichung von Methionin.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der Hohen medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

1965

vorgelegt von
MOHAMMAD SARVESTANI
aus Teheran/Iran

Dekan: Prof. Dr. Frick

Referent: Prof. Dr. J. Otto

Korreferent: Prof. Dr. K. Wezler

Tag der mündlichen Prüfung: 7.4.1965

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. <u>Einleitung</u>	
1. Adaptation	5
2. Beeinflussung der Adaptation	6
3. Methionin - Chemie, physiologische Chemie	14
II. <u>Methodik</u>	
1. Adaptometer	18
2. Adaptation vor und nach Zufuhr von Methionin	21
III. <u>Untersuchungsergebnisse</u>	
1. Tabellen und Kurven	23
2. Statistik	49
IV. <u>Zusammenfassung</u>	54
V. <u>Literaturverzeichnis</u>	56

Adaptation

Die Augen der höher entwickelten Lebewesen reagieren innerhalb des großen Bereiches elektromagnetischer Wellenlängen, der zur Erregung der Netzhaut geeignet ist, auf dessen Intensitätsschwankungen in kurzer Zeit; ein physiologischer Vorgang, der als Adaptation bezeichnet wird.

Dabei werden der Licht- und Ortssinn differenziert, d. h., die Fähigkeit einmal ein Objekt wahrzunehmen, zum anderen es zu lokalisieren.

Zur Funktionsprüfung des Lichtsinnes beim menschlichen Auge erlangen insbesondere solche Feststellungen Bedeutung, durch die man Kenntnis erhält, welche physikalischen Einwirkungen gerade noch wahrgenommen werden, d. h., man prüft die Empfindlichkeitsschwelle, die im physiologischen Sehen sehr verschieden sein kann.

Es ist allgemein bekannt, daß man nach krassen Helligkeitsunterschieden zunächst für kurze Zeit praktisch nichts sieht und erst verschieden schnell wieder die volle Sehfähigkeit erlangt. Und zwar übertrifft normalerweise die Dauer der Anpassung an Dunkelheit die der Helligkeitsanpassung um ein Vielfaches.

Die eigentlichen Lichtrezeptoren unseres Auges sind die Zapfen und die Stäbchen der Netzhaut, die zusammen das Sinnesepithel bilden und die auftreffenden elektromagnetischen Schwingungen als Erregung umgeformt über den Sehnerv zu den Sehzentren der Hirnrinde im Lobus occipitalis weiterleiten. Dort kommen sie uns nach entsprechender, erlernter Koordinierung als bildhafte Eindrücke zum Bewußtsein.

Der Zapfenapparat der Netzhaut ist beim Tagessehen, beim Dunkelsehen sind die Stäbchen voll in Funktion, wobei natürlich im Übergangsstadium - dem Dämmersehen - beide Systeme gleichzeitig "arbeiten".

Beeinflussung der Adaptation

Die Anpassungsfähigkeit der Stäbchen ist erheblich größer als die der Zapfen, was durch den wesentlich höheren Gehalt an "Rhodopsin" (Sehpurpur) erklärt wird, dessen Vorstufen durch v. STUDNITZ (1) in den pigmentepithelialen Ölkugeln als Lutein und Vitamin A nachgewiesen wurden. Das Rhodopsin ist ein hochmolekulares Chromoprotein, aus einem Eiweißkörper und farbstoffhaltigen Vorstufen zusammengesetzt, das je nach einfallender Lichtintensitätsschwankung einem dauernden Zerfall und Aufbau unterworfen ist, wobei der Zerfall dem Vorgang der Hellanpassung, die Synthese dem der Dunkeladaptation entspricht. Die nur geringe Adaptationsfähigkeit der Zapfen erklärt sich analog dem oben gesagten mit dem minimalen Rhodopsingehalt.

Es gibt also eine Dunkel- und eine Helladaptation, d. h., das Auge ist in der Lage, sich wechselnden Beleuchtungsverhältnissen weitgehend anzupassen. Das an die Dunkelheit gewöhnte Auge vermag keine Farben, sondern nur noch Helligkeitsunterschiede wahrzunehmen. Eine ausreichende Dunkeladaptation benötigt nahezu eine Stunde, so daß die genauen Prüfungen zeitraubend sind. Demgegenüber beansprucht eine stärkere Hellanpassung - auch wenn man von einer völligen Dunkeladaptation ausgeht - meist nur wenige Minuten.

Der Hauptwert der Untersuchungsmethoden liegt auf der Prüfung der Dunkeladaptation, weil diese bei Erkrankungen des Sehorgans oft gestört ist und damit unter Umständen sogar für die Diagnose bestimmter Erkrankungen als ein wichtiges Symptom gewertet werden kann. Zu ihrer Untersuchung benutzt man im allgemeinen die Lichtsinnschwellen nach verschieden langem Aufenthalt in völliger Dunkelheit. Ein Gerät, dem dieses Prinzip zugrunde liegt, ist das Adaptometer von ENGELKING und HARTUNG. Es wurde neuerdings von ENGELKING und JÄGER verbessert. Dieses Gerät gestattet, die Leuchtdichte einer Scheibe von 10 cm Durchmesser in weiten Grenzen zu variieren. Man adaptiert den zu Untersuchenden an eine genormte Helligkeit und bestimmt dann fortlaufend die Zunahme der Empfindlichkeit mit der Dauer des Aufenthaltes in völlig dunklem Raum.

Auf folgende Tatsachen sei noch hingewiesen:

1. Im täglichen Leben dürften viel häufiger Zwischenstufen als Anfangsadaptation und die Endstufe der Dunkelanpassung von Interesse sein, die den wirklich vorkommenden Adaptationszuständen entsprechen.
2. Es ist wichtig, hervorzuheben, daß die Schnelligkeit der Anpassung an völlige Dunkelheit keine Rückschlüsse auf den Grad der Empfindlichkeit zuläßt, der bei Anpassung an niedrige Leuchtdichten erreicht wird. Es handelt sich bei der Geschwindigkeit der Anpassung und dem erreichten Endzustand offenbar um zwei verschiedene Vorgänge, die voneinander unabhängig sind.
Man fand z. B. bei einem zu Untersuchenden eine ausgesprochen langsame Anpassung an die völlige Dunkelheit, aber einen hohen Empfindlichkeitsgrad nach Anpassung an eine nur geringe, aber gleichbleibende Umfeldleuchtdichte.
3. Die Abbildung 1 zeigt, daß die am Tage vorherrschende, hohe Empfindlichkeit für Rot und Gelb um so mehr zurückbleibt, je geringer die Umfeldleuchtdichte ist. Das ist ein Ausdruck für die seit PURKINJE bekannte und mit seinem Namen verknüpfte Beobachtung, daß sich das Helligkeitsmaximum im energiegelichen Spektrum verschiebt, wenn das Auge vom Hell- in den Dunkeladaptationszustand übergeht; und zwar verschiebt sich das Maximum deutlich vom langwelligeren zum kurzwelligen Ende, wie die Kurven der relativen Tages- und Nachtwerte zeigen.

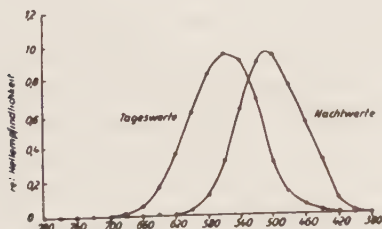


Abb. 1

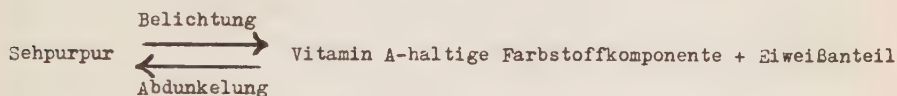
Relative spektrale Hellempfindlichkeitskurven (IBK-Werte) für das energiegeliche Spektrum (38).

Versuche, das nächtliche Sehen medikamentös zu beeinflussen, bzw. zu verbessern, sind schon Jahrtausende alt. Kenntnis darüber erhalten wir aus den Papyrusschriften der Ägypter. Dort wurde eine Augenkrankheit "sharu" beschrieben, die auf beiden Augen vorkomme und zu einer Nachtblindheit führe. Der Papyrus Ebers (ca. 1150 v. Chr.) enthielt das Rezept, Ochsenleber gebraten und ausgepreßt in die Augen zu träufeln und der Papyrus Rhind (London): Rindsleber auf Feuer von Spelt und Gerstenhalmen legen und den Saft auf die Augen ausdrücken. Das gleiche wurde später bei den Griechen beschrieben und von HIPPOKRATES zur Behandlung der Nachtblindheit empfohlen (Hippokratische Schriften, Praedicta II, 33). Heute wissen wir, daß es sich um ein Symptom der A-Hypovitaminose gehandelt hat, wie man es heute noch hauptsächlich unter der armen Bevölkerung epidemisch und mit einem auffallenden Frühjahrsgipfel beobachten kann. Es zeigte sich zuletzt in den Not- und Hungerjahren in und nach den beiden Weltkriegen.

Nachfolgend bringen wir eine Gegenüberstellung einiger in der Literatur veröffentlichter positiver und negativer Untersuchungsergebnisse über Versuche, das nächtliche Sehen medikamentös zu beeinflussen, woraus sich ergibt, daß es sich um einen Fragekomplex noch unübersichtlichen Ausmaßes handelt, der nicht allein von ophthalmologischer Seite gelöst werden kann, sondern eine gemeinsame Bearbeitung durch ophthalmologisch-, pharmakologisch-, physiologisch-, physiologisch-chemisch-, anatomisch- und intern-medizinisch tätige Ärzte erfordert.

V. STUDNITZ's und LOEVENICH's sehphysiologische Studien an menschlichen Netzhäuten brachten die Erkenntnis, daß die in den Ölkugeln enthaltenen Farb- und Sehsubstanzen, die in der Natur zu findenden Carotinoide und Baustoffe des Vitamins A sind (1). Die zweckmäßigste Art der Anwendung fettlöslicher Stoffe beurteilte v. STUDNITZ anhand von Tierexperimenten. Er fand nach Verfütterung von Vitamin A in feinsten Emulsion eine Anreicherung des Vitamins in der Leber und in den Netzhäuten der Versuchstiere (2). Durch die Oberflächenvergrößerung und die Schaffung einer größeren Berührungsfläche mit den veresternden Gallensäuren im Darm soll das

Vitamin mit dem Blutkreislauf der Netzhaut angeboten und in größerem Umfang resorbiert werden. Ob nun die dazwischenliegende Leber als Speicherorgan eine zu hohe Dosis ausgleichen und den Blutspiegel konstant aufrecht erhalten kann, bleibt fraglich. In der Netzhaut jedoch sollen die Vorgänge nach dem Massenwirkungsgesetz ablaufen. Sollte diese Annahme richtig sein, würde eine gesteigerte Synthese des Sehpurpurs, durch ein Überangebot von Vitamin A oder einer seiner Vorstufen ausgelöst, folgendermaßen ablaufen:



und evtl. auch in der Lage sein, ein durch Krankheit gestörtes Gleichgewicht wieder herzustellen.

Von dieser Hypothese ausgehend, verabreichte v. STUDNITZ bei seinen Versuchen über die Beeinflussung der Dunkeladaptation das Vitamin A und später den Dipalmitinsäure-Ester des Luteins (=Xanthophyll), das Helenien, in hohen Dosen per os (3). Dabei nahm er emulgierte Lösungen des Konzentrates (teils nach eigenen Rezepten hergestellt) und gab Dosierungen, die das Hundertfache des tgl. Vitamin-A-Bedarfes bei weitem überstiegen (tgl. Bedarf 2-3 mg Vitamin A = 2.500 I. E.). Er nahm Messungen nach vorangegangener genormter Helladaptation für den Bereich der Zapfen mit dem Nysktometer von COMBERG, für die Anpassung der Stäbchen mit dem Adaptometer von NAGEL und später mit dem Gerät von NOWAK und WETTHAUER vor. Bei umfangreichen Voruntersuchungen ergab sich bereits eine Stunde nach Einnahme des Medikamentes eine Empfindlichkeitssteigerung, das Wirkungsoptimum der Einzeldosis zeigte sich nach sechs Stunden. Demzufolge wurde der Untersuchungsbeginn in diese Zeit gelegt. Es wurde bei beiden Medikamenten eine Steigerung der Dunkeladaptation nach Ausmaß und Geschwindigkeit über die Norm für das Zapfen- sowie für das Stäbchensehen registriert. Noch signifikanter war das Ergebnis in Kombination mit Vitamin C oder Pervitin (3). Gleiche Versuche mit Zufuhr von Vitamin A in öliger Lösung per os ergaben keine Leistungssteigerung. Diese Ergebnisse wurden besonders nach 1945 vielfach bestätigt (HAMBURGER, KONJÉ, CÜFFERS und WAGNER, KLAES und RIEGEL, NIEDERMEIER, LISCH und SCHMID).

Durch Verwendung von Vitamin A in nicht emulgierter Form kam HAMBURGER (4) zunächst, wie auch vor ihm HEINSIUS (5,6), zu einem negativen Ergebnis. Er erklärte sich zu einer nochmaligen Überprüfung seiner Versuche nach den Angaben von v. STUDNITZ bereit. Die Untersuchungen wurden dann am ENGELKING-HARTUNG-Adaptometer und vergleichsweise mit dem Gerät von NOWAK und WETHAUER und dem Nyktometer von COMBERG vorgenommen. Von zwei Vergleichsgruppen erhielt die eine das Vitamin A als Emulsion, die andere eine ölige Lösung mit einem dreimal so hohen Vitamingehalt. Die Mittelwertkurven resultierten wie bei v. STUDNITZ aus den Einzeluntersuchungen von oft nur drei Personen. Es fand sich bei beiden Vergleichsgruppen nach wochenlanger Gabe der genannten hohen Dosen eine deutliche Steigerung der Dunkeladaptation, ausgeprägter beim Zapfen- als beim Stäbchensehen. Auch ergab die Anwendung von nichtemulgiertem Vitamin A im Gegensatz zu den von v. STUDNITZ gewonnenen Ergebnissen eine übernormale Leistungssteigerung. Fast ebenso verliefen die Untersuchungen mit Helenien, dessen Wirkung früher und schon am ersten Tag auch bei niedrigen Dosen einsetzte. Sein Tagesgipfel lag ebenfalls in der sechsten Stunde. Bei tgl. Einnahme des Medikamentes wurde das Wirkungsmaximum nach 8-14 Tagen bei einer Wirkungsdauer von ca. 90 Tagen erreicht.

Auf annähernd gleichen Ausgangsbedingungen basierte die grundsätzliche Bestätigung dieser Ergebnisse durch MONJÉ (7). Er verabreichte sieben gesunden Versuchspersonen tgl. je 375 mg Helenien als Emulsion über einen Zeitraum von zwei Wochen. Die Untersuchungen am ENGELKING-HARTUNG-Adaptometer, am Gerät von NOWAK und WETHAUER und mit dem Nyktometer nach COMBERG führten zu vergleichbaren Ergebnissen. Er fand eine erhebliche, individuelle Schwankung in der Ansprechbarkeit der Versuchspersonen auf Helenien und im Zeitpunkt der einsetzenden Wirkung. Trotzdem ließ sich einheitlich eine deutliche Leistungssteigerung in Form einer beschleunigten Sofortadaptation nach vierzehn Tagen, einer Steigerung der Endadaptationsvorgänge mit dem Maximum der Empfindlichkeitszunahme nach 2-3 Monaten, aber keine sicher meßbare Empfindlichkeitsänderung während der Einnahme des Medikamentes und die Zurückkehr zur Norm nach einem halben Jahr verzeichnen.

Die Versuche von CÜPPERS und WAGNER (8) ergaben einen Empfindlichkeitsanstieg parallel zur eingenommenen Menge. Bestätigt wurden diese Ergebnisse durch Untersuchungen mit dem ENGELKING-HARTUNG-Adaptometer mit Vitamin A in emulgierter Form sowie mit einer 1 %igen Adaptinollösung nach BAYER (Helenien). Diese Verabreichung erfolgte in übernormal hohen Dosen vierzehn Tage lang per os. Unwirksam war das Vitamin A in ölicher Lösung. Es zeigten sich nur geringgradige Abweichungen im Wirkungsbeginn, Wirkungsmaximum, Tagesgipfel und Adaptationsverlauf. Ein positiver Einfluß des Heleniens auf die Geschwindigkeit, mit der die Empfindlichkeitswerte erreicht wurden, und auf die Höhe der Endadaptation wurde von KLAES und RIEGEL (9) bestätigt. Sie fanden einen Wirkungseintritt bereits nach der ersten Stunde bei ihren Untersuchungen mit dem Nyktometer von COMBERG für das Zapfen- und dem BIRCH-HIRSCHFELD-Fünfpunkte-Adaptometer für das Stäbchensehen bei Kontrollen an sechs Personen mit normaler und sieben Personen mit herabgesetzter Dunkeladaptation. Das Wirkungsmaximum lag bei 10-tägiger Medikation mit großen Schwankungen noch innerhalb des ersten Monates. Die Wirkungsdauer betrug etwa 4 Monate. Bei Personen mit herabgesetzter Adaptationsleistung war die Wirkung größer als bei gesunden Vergleichspersonen. Es handelte sich größtenteils um Leber- und Ulcusranke. Die Differenz beider Gruppen hinsichtlich der Wirkung, dürfte wahrscheinlich auf den günstigen Einfluß des Heleniens auf eine latente Hemeralopie bei Resorptions- und Aufbaustörungen zurückzuführen sein. Darüber hinaus, war aber eindeutig eine übernormale Steigerung nachzuweisen. Das Helenien war bei sonstiger Übereinstimmung bezüglich der Wirkungsdauer im Vergleich mit einem parenteral applizierten Carotin-Gemisch als ölige Suspension überlegen.

NIEDERMEIER macht in seinen Arbeiten über die medikamentöse Beeinflussung des nächtlichen Sehens (10) auf die Abhängigkeit der Helenienwirkung von einem bestimmten Vitamin-A-Gehalt des Organismus aufmerksam. Er stellte bei seinen fraktionierten Untersuchungen am ENGELKING-HARTUNG-Adaptometer unter Berücksichtigung der von van BEUNINGEN (11) aufgestellten Richtlinien für das Vitamin A und auch für das Helenien isoliert eine deutlich meßbare Leistungssteigerung mit einer Erfolgsquote beim Helenien um etwa

60 % fest. Eine Leistungssteigerung von 70 - 75 % zeigte sich unter gleichen Versuchsbedingungen bei der Verabreichung eines Kombinationspräparates. Dabei erwiesen sich sowohl die ölige Lösung als auch die Emulsion von Vitamin A als gleichwertig.

Eine größere Anzahl von Versuchspersonen stand LISCH und SCHMID (12) zur Verfügung, so daß deren eingehende Untersuchungen eine statistische Auswertung erlaubten. Diese Versuchsgruppe zeichnete sich neben ihrer größeren Zahl auch durch weitere ähnliche Voraussetzungen wie Beruf, Alter, Geschlecht und Lebensweise aus (Schüler einer Gendarmerieschule). Unter Berücksichtigung der für Vor- und Helladaptation gültigen Richtlinien am ENGELKING-HARTUNG-Adaptometer wurde der Vorgang der Dunkeladaptation verzeichnet. Es wurde eine Kombinationspräparat von Helenien und Vitamin A in nichtemulgiert Form in niedrigen Dosen 14 Tage lang verabreicht. Bei ca. 50 % der Versuchspersonen konnte eine signifikante Besserung der Dunkeladaptation nachgewiesen werden.

Die Vielzahl der Untersuchungen über eine mögliche Beeinflussung des nächtlichen Sehens durch Katalysatoren, Stimulantien, Robstantien oder durch mechanische und physikalische Reizeinwirkung kann nur andeuten, wie komplex dieser Vorgang in Wirklichkeit ist und wie wenig klar demgegenüber noch unsere Vorstellungen über den Verlauf der Dunkeladaptation und einen möglichen Angriffspunkt im Netzhautstoffwechsel sind. NIEDERMEIER (13) erklärte den therapeutischen Erfolg einer schwefelhaltigen Aminosäure, des Cysteins, bei einer Gruppe mangelernährter Rußlandheimkehrer mit der Stellung des Cysteins als Redoxsubstanz bei den Atemvorgängen im Gewebe. Diese Annahme scheint nach den Erkenntnissen der physiologischen Chemie berechtigt.

GLEES, MÜSTENBERG, ROSE, SCHMIDT und PFLEIFER halten eine Beeinflussung von physiologischen Abläufen hinsichtlich Geschwindigkeit und Ausmaß höchstens bis zu den im Soma festgelegten Grenzen der Norm für möglich. Demgegenüber steht die Vielzahl der oben zitierten Ergebnisse, deren Autoren eine medikamentöse oder andersartige Einwirkung auf die Vorgänge der Dunkeladaptation und deren Steigerung über die Norm für bewiesen halten.

GLEES (14) fand bei seinen Untersuchungen mit Helenien in Tablettenform keine Beschleunigung oder Steigerung der Anpassungsvorgänge, ein Ergebnis, das durch WÜSTENBERG (15) bei gleicher Methodik (5 Minuten Helladaptation am TRENDLENBURG'schen Ausgleicher, Empfindlichkeitswertbestimmung am Adaptometer von ENGELKING-HARTUNG und Ausschluß einer latenten Hemeralopie durch vorhergehende Gaben von Vitamin A) bestätigt wurde.

ROSE und SCHMIDT (16) haben die Ergebnisse von v. STUDNITZ überprüft und negative Befunde erhalten. Sie prüften die Wirkung des Vitamins A als Emulsion bei einer Gruppe von 15 Personen und an einer Gruppe von 5 Personen, die der öligen Lösung. Die Untersuchungen wurden unter sorgfältiger Einhaltung aufgestellter Standardisierungsbedingungen an dem Dunkeladaptometer von ENGELKING-HARTUNG und an dem Nyktometer von COMBERG vorgenommen. Durch Vitamin-A-Spiegelbestimmungen im Blutserum konnte eine Hypovitaminose ausgeschlossen werden. Im Verlaufe der 16-tägigen Medikation und nach deren Abschluß ließ sich keine Leistungssteigerung der Dunkeladaptationsvorgänge über die Norm hinaus und auch keine Erhöhung des Serumsiegels z. Zt. der Vitamin-A-Einnahme oder später verzeichnen. Dabei hätte man nach v. STUDNITZ ("Ein Überangebot der Substanz an das Pigment- und Sinnesepithel der Netzhaut löst die gesteigerte Synthese des Sehpurpurs aus") eine zeitweilige Erhöhung des Vitamin-A-Serumsiegels erwarten sollen. Versuche mit Coffein, Cardiazol, Strychnin, Pervitin, Ephedrin, Geschmack-reizen und Muskelübungen verliefen hinsichtlich der Verbesserung des nächtlichen Sehens ebenfalls ergebnislos.

PFEIFFER (17) führte seine Versuche bei 22 Personen von normalem und 13 Personen mit herabgesetztem Dämmersehen am ENGELKING-HARTUNG-Adaptometer und am Dunkeladaptationsgerät von GOLDMANN-WEEKERS durch, wobei die Herabsetzung der Nachtsehleistung auf einer Netzhautstoffwechselstörung selbst und dem Ausfall großer Netzhautaderhauptpartien bei hochgradiger Myopie, bei ausgeheilter Chorioiditis und bei tapetoretinalen Degenerationen beruhte. Bei keinem der erwähnten 13 Patienten lag eine allgemein interne Erkrankung mit der Hemeralopie als Begleitsymptom vor. PFEIFFER gab 14 Tage lang abends ein Dragee Adaptinol und konnte sowohl während der 14-tägigen Medikation, als auch noch bei Messungen eine Woche nach Abschluß der Adaptinolgaben, in keinem Fall Abweichungen von der Norm erhalten. Auch bei einer Erhöhung der Dosierung und bei Anwendung von Perlucinkapseln (Kombinationspräparat von 5 mg Helenien in öliger Lösung und 2.500 I. E. Vitamin A als Olioovit) ergab sich keine Abweichung von den bei den Voruntersuchungen

gewonnenen Normalkurven. In gleicher Weise verliefen die Untersuchungen bei den Personen mit herabgesetztem Dunkelsehvermögen.

1949 wurden die Versuche von Y. HOSOYA, H. S. FANG, M. T. PENG und T. F. HWANG (18) veröffentlicht, die eine selektive Wirkung von Methionin, Cystein und Cystin auf den Sehpurpur aufdeckten. Tierexperimentell ließ sich dabei eine Erhöhung des Sehpurpurgehaltes der Netzhaut nach Methioningabe feststellen, während Cystein und Cystin hemmend auf die Regeneration wirkten.

Durch die oben zitierten Untersuchungen, vorwiegend über Vitamin A und dessen Vorstufen sowie Helenien, bezüglich ihrer Wirkung auf eine mögliche Veränderung der Adaptationsfähigkeit, sowohl die Anpassungsgeschwindigkeit als auch die -intensität betreffend, angeregt, ergab sich für uns die Fragestellung, in welcher Weise die essentielle Aminosäure Methionin die Adaptationsfähigkeit des normalen menschlichen Sehorgans beeinflusst.

Methionin - Chemie, physiologische Chemie

Die Aminosäure Methionin wurde erstmals 1921 von J. H. MUELLER aus dem Kasein isoliert und chemisch als alpha-Amino-gamma-thiomethylbuttersäure identifiziert. Sie besitzt neben einer Schwefelkomponente eine Methylgruppe, die durch das Ferment Methylpherase leicht abgespalten werden kann, daher kommt dem Methionin unter gewissen Umständen die Rolle eines Methylendonators zu, z. B. bei der Synthese von Cholin und Kreatin. In den Jahren nach dem letzten Krieg konnte durch Isotopenverdünnungsverfahren eine D- und eine L-Form des Methionins nachgewiesen werden, wobei die L-Form physiologisch-chemisch doppelt so wirksam ist wie die D-Form (19,20).

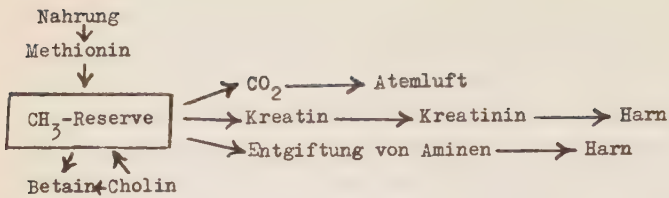
Nach eingehenden Untersuchungen an Mensch und Tier kam ROSE (21,22,23) zu dem Ergebnis, daß Methionin zu den sogenannten essentiellen Aminosäuren gehört, d. h., es muß immer mit der Nahrung zugeführt werden, da der Körper selbst die Synthese der C-Kette nicht bewerkstelligen kann. Eine Biosynthese von Methionin ist bisher nur von Mikroorganismen bekannt.

Der tägliche Methioninbedarf des gesunden Menschen wird von KÜHNAU (24) mit mindestens 2,1 g, optimal mit 3,5 - 3,8 g angegeben. Den höchsten Methioningehalt von Nahrungsproteinen finden wir im Ei (4,1 g %), in der Kuhmilch(3,7 g %), im Fleisch (3,2 g %) und im Fisch(2,6 g %). Für den Abbau des Methionins kommen mehrere Möglichkeiten in Frage: Einmal die Oxydation zu Sulfat, zweitens die Demethylierung zu Homocystein, drittens die Desaminierung zu alpha-Keto-gamma-methylthiobuttersäure und schließlich die Bildung von Cystathionin, wobei die Leber eine zentrale Stoffwechselstellung einnimmt.

Der erste Schritt beim Methioninabbau besteht in der Abspaltung der Methylgruppe, deren Übertragbarkeit die Bildung von Cholin und des für den Fettstoffwechsel der Leber wichtigen Lecithins ermöglicht (25). Methioninmangel muß sich daher zuerst in der Leber bemerkbar machen. Die übertragbare Methylgruppe des Methionins ist auch der Grundstoff für die Kreatinbildung (26, 27): Guanidinacetat wird aus dem Blut von der Leber aufgenommen und mit Hilfe der Methionin-Methylgruppe in Kreatin verwandelt (28). Diese Transmethylierungen sind reversibel, daher unterliegt das Methionin in der Leber einer ständigen Ummethylierung.

Von besonderem biologischem Interesse ist der Übergang von Methionin in Cystin, das bei proteinarmer und fettreicher Ernährung die Fettablagerung in der Leber verstärkt, während dem "lipotropen Effekt" des Methionins über die Methylgruppe ein besserer Abtransport der Fette in Form von Phosphatiden zu Grunde liegt, wodurch der Fettgehalt der Leber wiederum herabgesetzt wird (29). Daraus folgt, daß eine durch Cystin bedingte Fettablagerung in der Leber wieder durch Methionin und Cholin aufgehoben werden kann.

Überschüssige, übertragbare CH_3 -Gruppen werden zu CO_2 oxydiert und abgeatmet. Die in der Leber vorhandene Reserve an übertragbaren Methylgruppen erhält einerseits dauernd Zufuhr aus den Methioninresten der Nahrungsproteine, während andererseits CH_3 -Gruppen in Form von Kreatinin und anderen methylierten Aminen durch die Niere ausgeschieden werden.



Die Übertragbarkeit der CH_3 -Gruppen des Methionins ist aber von einer Aktivierung abhängig und erfolgt nur in Gegenwart von ATP (25) über ein spezifisches Enzym, das alle drei Phosphatreste des ATP in Form von anorganischem Phosphor freisetzt, allerdings nur in Gegenwart von großen Mengen Mg -Ionen und SH -Verbindungen. Das verbleibende Adenosin wird an das S-Atom des Methionins gebunden.



S-Adenosylmethionin (aktiviertes Methionin) kann auch durch Hydrolyse (bei pH_6 und 100°C) in Homoserin und Methylthioadenosin aufgespalten werden.

Eine weitere Bedeutung kommt dem Methionin als Körpereiweiß-Baustein über den Weg der Beschleunigung der Proteinsynthese zu. Diese Wirkung beruht sowohl auf der Schwefel- als auch der in vivo nicht synthetisierbaren CH_3 -Gruppe (30,31). Eine hepatotrope Wirkung des Methionins wurde gefunden, als durch eiweißfreie Kost bedingte Leberschädigungen (Nekrosen und haemorrhagische Degeneration) durch Methioningabe verhindert werden konnten (32,33,34). Fettige Leberinfiltrationen und cirrhotische Veränderungen des Leberparenchyms können durch Methionin und Cholin, Nekrosen dagegen nur durch Methionin und Cystin günstig beeinflusst werden. Daher nimmt man an, daß die freien CH_3 -Gruppen des Methionins und des Cholins die fettige Degeneration, die Sulfhydrylgruppen des Methionins und des Cystins dagegen die Nekrosen günstig beeinflussen (35).

Für den Kliniker ergeben sich aus dem bisher gesagten die therapeutischen Konsequenzen bezüglich der Methioninapplikation von selbst.

Gegenüber der großen Zahl von Untersuchungen über die Abhängigkeit besonders der Leberfunktion vom Methioninangebot erscheinen hinsichtlich unserer Fragestellung auch folgende Tatsachen beachtenswert: Die Ernährung der Hornhaut erfolgt durch Diffusion und Imbibition vom Rande her, wo sie mit den Gefäßen der Bindehaut und der Lederhaut in Berührung steht. Auch Austauschvorgänge durch die Oberfläche mit der Tränenflüssigkeit und der Luft sowie durch das Endothel zur Vorderkammer spielen bei der Ernährung der Hornhaut eine gewisse, im einzelnen allerdings noch nicht genau abzuschätzende Rolle.

Einzelne Nahrungsbestandteile sind z. B. für die normale Beschaffenheit der Cornea unerlässlich. Das zeigen Tierversuche mit Mangeldiäten, die zu Veränderungen in der Cornea führen. So bewirkt der Mangel an Methionin und auch anderen essentiellen Aminosäuren bei der Ratte eine Vascularisierung und ödematöse Trübung der Cornea. Diese Veränderungen bilden sich nach Methioninzufuhr zurück (36). Gleichzeitig bestehen auch Beziehungen zwischen Methionin und dem Vitaminhaushalt. So vermindert Methionin z. B. den Pantothen säurebedarf und fördert die Antikörperbildung (37). Nach KÜHNNAU bestehen außerdem enge Verbindungen zwischen den Vitaminen der Nahrung und dem Bedarf des Organismus an Aminosäuren. Avitaminosen (Vitamin A- und Vitamin B₂-Mangel) können auch bei Menschen schwere Hornhautschädigungen zur Folge haben. Vitamin B₆ sowie Pantothen säuremangel erzeugen bei Ratten ebenso wie Methioninmangel eine Vascularisierung und allgemein Trübung der Hornhaut.

Durch Methionin ließ sich bei Kröten eine Erhöhung bzw. beschleunigte Regeneration des Sehpurpurs nachweisen, während Cystin und Cystein als hemmend erkannt wurden (18).

Diese Ergebnisse veranlaßten uns, die Wirkung von Methionin auf die Adaptationsfähigkeit des Menschen zu untersuchen, um evtl. Hinweise für einen möglichen Methionineinsatz bei Adaptationsstörungen zu erhalten.

Adaptometer

Für die Untersuchungen über die Dunkeladaptation wurde in der Klinik bis etwa 1935 hauptsächlich das NAGEL'sche Adaptometer verwandt. Es wies trotz seiner Brauchbarkeit gewisse Mängel auf, die ENGELKING zu einer Neukonstruktion veranlaßten. Als Hauptprinzip wurde hierbei von ENGELKING im Jahre 1932 gefordert, daß das neue Gerät eine hohe Einstellungsgenauigkeit haben und damit die Adaptierungsfunktion für größere Netzhautflächen mit ausreichender Genauigkeit einfach und schnell zu messen sein müssen. Diese Forderungen wurden von ENGELKING in befriedigender Weise erfüllt.

Die Außenmaße des ENGELKING-HARTUNG-Gerätes der Firma Fischer, Freiburg, betragen an seinem leichten und soliden Preßstoffkasten nur noch 43 x 23 x 18 cm. An dem Kopfe des Kastens befindet sich wie bei dem NAGEL'schen Adaptometer eine kreisrunde Milchglasleuchtfläche, die bei 57 cm Beobachterabstand einem Winkel von 10° entspricht und wie beim NAGEL'schen Adaptometer von der Hinterwand des Gerätes her, in diesem Falle durch eine mattierte Osramlampe von 40 Watt, unter Einschaltung entsprechender Filter und Blenden variabel beleuchtet wird. Zur Lichtabschwächung sind folgende Systeme eingeschaltet: 1,8 cm vor der Osramlampe eine Milchglasscheibe und davor ein optisches Blaufilter, welches mit der elektrischen Birne eine Weißfärbung des Lichtes bedingt, die einem Maximum von $0,55 \mu$ entspricht, wobei das langwellige Ende auf $0,61 \mu$ begrenzt wird. Daneben liegt eine Kasette mit drei unabhängig gleitenden Schiebern; der nächste trägt eine schwarze Metallblende mit zentraler runder Öffnung und schwächt das Licht auf 0,01 der ursprünglichen Leuchtkraft. Die beiden weiteren Schieber haben photometrisch geeichte Neutralgrauglasfilter, ebenfalls mit einer Durchlässigkeit von je 0,01. Diese drei Schieber lassen sich unabhängig voneinander durch seitliche Führungsstangen in den Strahlengang hineinbringen oder aus ihm herausnehmen. Sie können auch mit der tastenden Hand im Dunkelzimmer leicht bedient werden. Insgesamt entspricht daher die Herabsetzung des Lichtes 10^{-6} . Die Filter werden während der Untersuchung je nach Bedarf gezogen, zunächst soll das Lochfilter benutzt werden.

Als letzte und feinste Regulierung ist auch hier eine AUBERT-Blende vorgesehen, welche durch eine Milchglasscheibe bereits diffuses Licht empfängt und aus den üblichen zwei Metallblättern mit senkrechten Ausschnitten besteht, die bei jeder eingestellten Position eine an der Skala leicht meßbare Flächengröße von 1 bis 4.900 qmm freigeben. Zur Erhöhung der Genauigkeit werden erst Blendenwerte über 4 qmm benutzt. Unter Mitbenützung der Filter kann man durch Einstellung an der AUBERT-Blende beliebige Beleuchtungswerte von $1 - 9 \times 10^{-8}$ für die Beobachtung an der kreisrunden Leuchtfläche herstellen. Die Variabilität der Einstellung geht über diejenige der anderen Adaptometer weit hinaus.

Um für die Kliniker die Rechnung zu vereinfachen, wurde schon auf der Skala am Gehäusen neben den Flächenwerten der Blende eine Zahlenreihe für die reziproken Werte angebracht, welche der Empfindlichkeit des Auges bei den ablesbaren Blendeneinstellungen entspricht. Nach Herausziehen einer Blende müssen die Werte der Empfindlichkeit mit 100, bei 2 Filtern mit 10^4 und bei 3 Filtern schließlich mit 10^6 multipliziert werden. (s. Tab. 1).

Im klinischen Betrieb hat sich das ENGELKING'sche Adaptometer seit den 25 Jahren seines Bestehens außerordentlich bewährt und ist eigentlich auch jetzt noch überall das Standardinstrument zur Adaptationsprüfung, falls man nur eine Kurve aufzeichnen will. Die Aufgaben sind indes weit vielgestaltiger geworden. Die Notwendigkeit, die Sehschärfeprüfung in die Untersuchungen bei fortschreitender Adaptation mit hineinzuziehen, wenn man z. B. die Zapfenadaptation (Sofortadaptation) messen will, die Notwendigkeit, unter Umständen eine Blendenprüfung einzuschalten und die darauf aufgebauten Verfahren, haben das Gesamtgebiet unserer Aufgaben wesentlich komplizierter gestaltet. Es sind deshalb z. T. ganz abweichende Konstruktionen zur Einführung gelangt (Nykto-meter usw.). Erst ganz neuerdings ist durch eine Art Universalgerät (GOLDMANN-WEEKERS) eine Untersuchung möglich geworden, die für alle Aufgaben der Lichtsinnprüfung mit einer Apparatur Erfüllung verspricht.

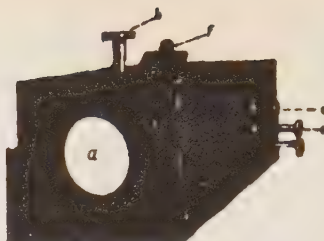


Abb. 2 a
Adaptometer von ENGELKING. Anordnung im Inneren des Gerätes. Nähere Beschreibung vergleiche Text.

Abb. 2 b
Außenansicht des ENGELKING-Adaptometers: Bei a die Milchglasscheibe zur Beobachtung; b, c, d, e = Blenden zur Abstufung; bei f Klappe, um die schwachrot beleuchtete Skala sichtbar zu machen.

Für das ENGELKING-Adaptometer wurden Schemata in den Handel gebracht, in welchen die Kurve einzutragen ist, wie sie einer geometrischen Wiedergabe des Empfindlichkeitsanstieges entspricht. Dieses Kurvenpapier läßt sich auch für viele Apparate gebrauchen. Wir haben in dieses Schema von vornherein die Funktionskurven für das Normal-, bzw. Subnormalband aufgezeichnet, um schon eine visuelle Orientierung zu erleichtern.

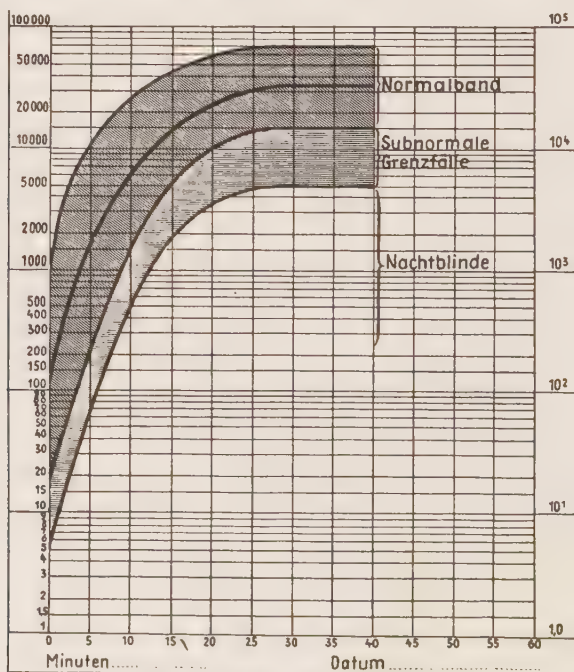


Abb. 3
Adaptationsschema nach ENGELKING (Normalband und Standardkurve).

Adaptation vor und nach Zufuhr von Methionin

Wir unterzogen 40 Personen beiderlei Geschlechts im Alter zwischen 15 und 76 Jahren einer adaptometrischen Untersuchung. Voraussetzung für die Zulassung zur Untersuchung waren mindestens ein gesundes Auge, sowie die Versicherung der Versuchsperson, nicht an einer das Sehvermögen beeinflussenden Krankheit zu leiden (Diabetes, Hypertonie, M. S. oder ähnl.). Die Methodik basierte auf den von ENGELKING-HARTUNG angegebenen Richtlinien. Die Messungen wurden insgesamt fünfmal folgendermaßen durchgeführt:

Der erste Versuch umfaßte eine adaptometrische Untersuchung ohne medikamentöse Beeinflussung. Zur Kontrolle wurde diese Messung wiederholt (Versuch 1.N. und 2.N.). Die dritte Untersuchung erfolgte 3 Stunden nach Zufuhr von 3 g Methionin per os (Versuch 1.M.). Die vierte Messung wurde 7 Tage nach tgl. Verabfolgung von je 3 g Methionin (Versuch 2.M.) durchgeführt. Die letzte adaptometrische Prüfung wurde jeweils 14 Tage nach tgl. Methioningabe von je 3 g vorgenommen (Versuch 3.M.).

Wir haben für unsere Untersuchungen das Präparat Thiomedon (HOMBURG) verwandt, das uns von der Firma HOMBURG, Frankfurt/Main, freundlicherweise zur Verfügung gestellt wurde. Die Tagesdosis betrug 6 Tbl. (1 Tbl. = 0,5 g D,L-Methionin).

Wir haben unsere Untersuchungen in der orthoptischen Abteilung der Universitäts-Augenklinik der Stadt Frankfurt am Main durchgeführt. Vor jeder adaptometrischen Messung wurde zunächst 8 Minuten am COMBERG-Nyktometer hellbeleuchtet. Die Dunkeladaptation erfolgte danach in einem völlig dunklen Raum und wurde am ENGELKING-HARTUNG-Adaptometer in 5-minütigen Abständen bis zu 40 Minuten gemessen, so daß auf jeden der 5 Versuche pro Versuchsperson 8 Messungen entfielen. Die Aufzeichnungswerte an der Adaptationsskala, die den Durchmesser der Blendenöffnung in Millimeterteilstrichen aufzeigt, wurden nach der von ENGELKING-HARTUNG festgelegten Tabelle registriert (s. Tab. 1). Nach den auf Grund dieser Tabelle gewonnenen Empfindlichkeitswerten, die insgesamt in den Tabellen 2-6 aufgeführt sind, wurden die nachfolgenden Diagramme aufgezeichnet. Es ergeben sich also pro Versuchsperson jeweils 5 Diagramme, die zwecks besserer Übersichts- und Vergleichsmöglichkeit nebeneinander dargestellt wurden.

Durchmesser der Blendenöffnung in Millimeter. Teilstriche der Skala.	Zugehöriger Empfindlichkeitswert	Flächeninhalt der Blendenöffnung in Quadratmillimetern	Durchmesser der Blendenöffnung in Millimeter. Teilstriche der Skala.	Zugehöriger Empfindlichkeitswert	Flächeninhalt der Blendenöffnung in Quadratmillimetern
1	9801,0	0,5	51	3,7682	1300,5
2	2450,2	2,0	52	3,6246	1352,0
3	1089,0	4,5	53	3,4891	1404,5
4	612,56	8,0	54	3,3611	1458,0
5	392,04	12,5	55	3,2400	1512,5
6	272,25	18,0	56	3,1253	1568,0
7	200,02	24,5	57	3,0869	1624,5
8	153,14	32,0	58	2,9185	1682,0
9	120,99	40,5	59	2,8156	1740,5
10	98,010	50,0	60	2,7225	1800,0
11	80,998	60,5	61	2,6339	1860,0
12	68,063	72,0	62	2,5438	1922,0
13	57,994	84,5	63	2,4694	1984,5
14	50,004	98,0	64	2,3928	2048,0
15	43,560	112,5	65	2,3198	2112,5
16	38,285	128,0	66	2,2500	2178,0
17	33,913	144,5	67	2,1833	2244,5
18	30,249	162,0	68	2,1196	2312,0
19	27,149	180,5	69	2,0586	2380,5
20	24,502	200,0	70	2,0002	2450,0
21	22,224	220,5	71	1,9442	2520,5
22	20,249	242,0	72	1,8907	2592,0
23	18,527	264,5	73	1,8392	2664,5
24	17,016	288,0	74	1,7898	2738,0
25	15,681	312,5	75	1,7424	2812,5
26	14,498	338,0	76	1,7364	2888,0
27	13,444	364,5	77	1,6531	2964,5
28	12,501	392,0	78	1,6109	3042,0
29	11,654	420,5	79	1,5704	3120,5
30	10,809	450,0	80	1,5314	3200,0
31	10,199	480,5	81	1,4038	3280,5
32	9,5712	512,0	82	1,4576	3362,0
33	9,0000	544,5	83	1,4227	3444,5
34	8,4784	578,0	84	1,3891	3528,0
35	8,0008	612,5	85	1,3565	3612,5
36	7,5624	648,0	86	1,3252	3698,0
37	7,1573	684,5	87	1,2949	3784,5
38	6,7873	722,0	88	1,2656	3872,0
39	6,4437	760,5	89	1,2373	3960,5
40	6,1256	800,0	90	1,2100	4050,0
41	5,8304	840,5	91	1,1835	4140,5
42	5,5561	882,0	92	1,1579	4232,0
43	5,3006	924,5	93	1,1332	4324,5
44	5,0624	968,0	94	1,1092	4418,0
45	4,8399	1012,5	95	1,0860	4512,5
46	4,6318	1058,0	96	1,0635	4608,0
47	4,4368	1104,5	97	1,0416	4704,5
48	4,2539	1152,0	98	1,0205	4802,0
49	4,0821	1200,5	99	1,0000	4900,5
50	3,9204	1250,5			

Tab. 1

zeigt die von ENGELKING-HARTUNG angegebenen, auf Grund der Blendenöffnung errechneten Empfindlichkeitswerte.

Tab. 2

Versuch 1.N.: Adaptation ohne medikamentöse Beeinflussung.

Tab. 3

Versuch 2. N.: Kontrollversuch.

Tab. 4

Versuch 1.M.: Adaptation 3 Stunden nach Gabe von 3 g Methionin.

Tab. 5

Versuch 2.M.: Adaptation nach 7-tägiger Gabe von täglich je 3 g Methionin.

Tab. 6

Versuch 3.M.: Adaptation nach 14-tägiger Gabe von täglich je 3 g Methionin.

Versuchs- Person	5'	10'	15'	20'	25'	30'	35'	40'
1)	8	15	27	30	33	43	57	68
2)	6	68	1250	1344	1449	2714	5799	6806
3)	43	678	3024	5000	6806	8099	8099	8099
4)	50	2450	3828	8099	9807	16101	18907	26339
5)	50	756	4356	9801	17424	18392	32400	37682
6)	6	50	1089	5000	8099	9801	9801	9801
7)	98	1344	3391	3799	8099	9801	9801	9801
8)	6	324	1089	2222	4356	23198	48399	67873
9)	847	2450	2714	5000	6806	9801	9801	9801
10)	43	153	1019	2450	5000	5000	6806	8099
11)	392	1701	5799	6806	22500	48399	61256	64437
12)	324	1344	3024	3828	5799	6806	8099	8099
13)	483	2222	3024	6806	8098	13565	14576	15704
14)	2	17	161	612	2024	2222	2714	3391
15)	24	336	2024	4356	5799	6806	6806	8099
16)	43	392	800	1568	5000	8099	9801	9801
17)	18	68	425	1568	2714	5000	5799	6806
18)	8	17	50	57	98	246	583	678
19)	8	27	443	1568	5000	6806	8099	9801
20)	5	50	98	756	1250	1344	1852	2714
21)	98	715	2024	9801	11092	30869	39204	42539
22)	57	443	2222	3024	5000	6806	8099	9801
23)	200	506	957	1568	3024	3828	4356	5000
24)	22	98	555	1344	3828	5000	5799	9801
25)	15	68	272	800	2222	3024	3828	4356
26)	22	98	555	1344	3024	3828	4356	6806
27)	27	80	142	254	392	555	1019	1568
28)	153	800	1568	3391	4356	5799	8099	9801
29)	272	1568	2714	9801	10860	11579	13252	15314
30)	165	715	1019	2714	3391	6801	8099	8099
31)	17	483	1568	2714	5000	6099	8099	9801
32)	22	463	847	1449	4356	8099	8099	9801
33)	153	408	847	1449	1701	1852	2222	3024
34)	272	392	1344	2450	3391	4356	5000	5799
35)	15	612	678	2450	4356	5000	5799	6806
36)	98	425	800	1852	3391	4356	5799	6806
37)	43	1344	2714	5000	5799	6806	8099	8099
38)	800	2024	3024	4356	5799	8099	8099	9801
39)	17	98	800	1701	2714	4356	6806	8099
40)	98	800	3024	3828	5000	5899	8099	8099

Versuchs- Person	5'	10'	15'	20'	25'	30'	35'	40'
1)	4	7	11	13	17	24	33	50
2)	8	98	800	1568	3024	3024	4356	5000
3)	231	2450	4356	5799	6806	9801	9801	9801
4)	231	1250	6806	6806	9801	9801	15314	23198
5)	50	800	4356	9801	18392	20002	33611	39204
6)	6	50	1019	5000	6806	8099	9801	9801
7)	98	1449	3024	5799	6806	8099	9801	9801
8)	9	483	1344	2450	6806	21196	29135	40821
9)	68	1165	3391	4356	5799	8099	9801	9801
10)	24	98	900	2222	3828	5000	5799	6806
11)	483	1852	5000	6806	20002	22539	55561	67873
12)	291	1449	3828	4356	6806	6806	8099	8099
13)	555	2450	3024	5799	6806	13891	15314	16531
14)	3	18	174	678	2222	2450	2714	3391
15)	20	324	1852	5000	6806	6806	8099	8099
16)	38	392	900	1344	4356	8099	9801	9801
17)	20	68	392	1852	3024	4356	5000	6806
18)	8	20	43	57	98	263	555	756
19)	9	27	425	1701	4356	5799	8099	8099
20)	5	15	98	800	1344	1449	2024	3024
21)	98	800	2450	9801	15314	32400	39204	44368
22)	57	483	2450	4356	6806	8099	9801	9801
23)	231	555	1089	1701	3024	3828	4356	5799
24)	24	98	612	1568	4356	5000	6606	9801
25)	17	68	324	900	2450	3024	4356	5000
26)	20	98	612	1449	3024	4356	5000	6806
27)	24	80	135	231	392	612	900	1701
28)	153	715	1449	3024	5000	6806	8099	9801
29)	272	1344	2450	8099	10205	11579	12656	14938
30)	157	676	957	2450	3024	6806	8099	8099
31)	15	463	1568	2714	5000	6806	8099	8099
32)	24	483	800	2450	3828	8099	8099	9801
33)	145	392	800	1568	1652	2024	2222	3024
34)	272	362	1250	2222	3024	4356	5000	5799
35)	15	555	678	2222	3828	5000	6806	6806
36)	98	408	800	1701	3391	4356	5799	6806
37)	50	1449	3024	4356	5799	6806	8099	8099
38)	756	1652	3391	4356	5000	8099	8099	9801
39)	15	96	847	1568	2714	5000	6806	6806
40)	98	847	2714	3828	5000	6806	8099	8099

Tab. 3

Versuchs- Person	5'	10'	15'	20'	25'	30'	35'	40'
1)	4	8	18	27	30	38	43	43
2)	6	43	612	2222	3828	5000	5799	8099
3)	18	1089	2714	5000	5799	9801	9801	9801
4)	98	612	2450	8099	9801	10000	13565	17898
5)	68	1344	5799	9801	17898	21196	23198	25438
6)	12	254	2024	5000	6806	9801	12100	15704
7)	98	1449	3391	5799	6806	9801	9801	11579
8)	9	506	1449	2450	6806	25438	50624	80008
9)	80	1089	3024	4356	5000	5799	8099	9801
10)	30	98	1156	3024	3391	5799	8099	9801
11)	1344	5799	9801	48399	144980	170160	302490	435600
12)	324	1701	3828	5000	6806	8099	8099	9801
13)	678	3024	3391	5799	8099	15314	16109	17424
14)	3	20	200	800	2450	2714	3024	3391
15)	20	392	2024	3828	5799	6806	8099	8099
16)	43	425	1089	1701	5000	8099	9801	10860
17)	20	80	483	1568	2450	4356	5000	6806
18)	8	15	43	68	98	362	612	800
19)	12	135	800	2024	5000	6806	8099	9801
20)	6	17	98	800	1250	1449	2450	3024
21)	135	847	3024	9601	17424	36246	48399	61256
22)	80	555	3024	5000	6806	8099	9801	9801
23)	231	583	1089	2024	3391	3828	5000	5799
24)	30	98	678	1568	4356	5799	6806	9801
25)	20	98	392	957	2450	3391	5000	5799
26)	24	98	678	1568	3391	4356	5799	6806
27)	30	98	153	291	443	678	1089	2024
28)	174	756	1568	3391	4356	6806	8099	9801
29)	272	1568	2450	9801	10416	12100	13565	15314
30)	165	676	1019	2714	3391	6806	8099	8099
31)	17	483	1568	3024	5000	6806	8099	8099
32)	24	506	647	2450	4356	8099	8099	9801
33)	153	392	647	1568	1701	2024	2450	3391
34)	272	392	1568	2050	3391	4356	5000	5799
35)	17	612	756	2450	4356	5799	6806	6806
36)	98	463	800	1652	3391	4356	6806	6806
37)	57	1568	3828	5000	5799	6806	8099	8099
38)	647	2024	3628	4356	5799	8099	8099	9801
39)	15	121	900	1701	3024	5799	8099	8099
40)	98	957	3024	4356	5799	6806	8099	8099

Tab. 4

Versuchs- Person	5'	10'	15'	20'	25'	30'	35'	40'
1)	7	13	20	27	30	33	38	43
2)	12	21	583	1250	3024	5799	8099	9801
3)	57	392	3391	4356	6806	9801	9801	9801
4)	24	957	2450	5799	9801	23198	39204	67873
5)	121	2450	9801	16531	23928	39204	39204	42539
6)	18	463	3391	5000	8099	12100	13565	18907
7)	98	1566	5000	6806	8099	12656	17424	17898
8)	57	1344	5000	19442	22500	32400	55561	90000
9)	68	1165	3391	5799	9801	12373	21196	34891
10)	50	98	1250	3628	5000	5799	8099	9801
11)	1701	6806	9801	58304	156810	222240	339130	435600
12)	392	1568	4356	5799	6806	8099	8099	9801
13)	1089	3391	4356	6806	9801	17424	20002	21196
14)	5	24	254	847	2714	3391	3828	5000
15)	24	483	2050	4356	6806	8099	8099	9801
16)	43	483	957	2024	5000	8099	12100	13565
17)	24	98	800	1701	3024	5000	6806	9801
18)	8	17	43	98	272	612	800	1089
19)	98	272	1344	4356	5799	9801	13565	21196
20)	9	20	312	957	1568	1701	2450	4356
21)	174	1089	3628	13565	20002	48399	64437	75624
22)	98	644	3391	6806	8099	12100	17424	20002
23)	231	612	1449	2222	3828	4356	5000	5799
24)	43	272	1568	2714	5799	6806	8099	13565
25)	27	272	612	2450	4356	5000	6806	8099
26)	24	324	1165	2222	4356	5000	6806	8099
27)	98	272	957	1568	2024	2450	3024	4356
28)	174	800	4356	5799	8099	9801	15314	20002
29)	291	1568	2714	10205	12100	15314	17424	18392
30)	173	756	1089	3024	3828	8099	8099	9801
31)	121	506	2024	3628	5799	6806	8099	9801
32)	30	555	1019	1852	5799	9801	12100	13252
33)	153	425	900	1852	2222	3391	3828	5000
34)	291	408	1852	3024	3828	5000	5799	5799
35)	24	678	800	2714	5000	6806	8099	9801
36)	108	506	1089	2222	5000	6806	8099	8099
37)	68	1852	4356	5799	6806	8099	9801	9801
38)	1019	2450	4356	5799	8099	9801	10860	12100
39)	24	153	1089	2222	4356	8099	9801	9801
40)	153	1089	4356	5799	8099	12100	13252	15314

Tab. 5

Versuchs- Person	5'	10'	15'	20'	25'	30'	35'	40'
1)	8	24	27	30	33	33	50	80
2)	15	231	1089	2450	8099	9801	10860	12656
3)	80	530	4356	6806	8099	9801	12100	14576
4)	98	900	4356	13565	15704	23928	42539	80008
5)	126	2714	9801	19442	28156	42539	48399	53006
6)	30	583	4356	6806	9801	17424	24694	27225
7)	98	2714	6806	9801	15314	21196	31253	53006
8)	68	1568	6806	22500	37682	42539	71573	90000
9)	80	1344	3828	6806	9801	12949	23198	40821
10)	68	98	2222	5799	6806	9801	12656	19442
11)	1568	6806	9801	61256	245020	302490	382850	500040
12)	957	1852	6806	9801	12373	13565	17898	23198
13)	1701	3391	5000	8099	11579	20002	25438	33611
14)	8	30	272	1019	3391	4356	6806	8099
15)	27	1449	5000	5799	8099	9801	12100	17364
16)	43	678	2024	3024	6806	8099	15314	17364
17)	57	612	2450	5000	9801	12100	39204	80008
18)	43	80	200	324	555	2024	4356	8099
19)	174	612	4356	8099	15314	22500	42539	95712
20)	68	153	463	1568	5000	9801	13565	21196
21)	312	1568	6806	20002	23198	50624	71573	95712
22)	174	1089	4356	9801	13565	18907	26339	55561
23)	281	678	2024	3024	5799	9801	12100	13891
24)	98	324	2222	4356	8099	12100	16109	25438
25)	66	324	900	3391	6806	9801	12656	20002
26)	50	506	2024	3391	5799	9801	12656	21833
27)	98	324	1089	2222	3024	3828	5000	5799
28)	194	847	5000	8099	12100	20002	31253	36245
29)	312	1701	3391	15314	17364	20586	27225	29135
30)	174	800	1344	3828	5000	8099	14938	15704
31)	145	555	2714	5799	8099	9801	11570	12656
32)	115	612	1089	3024	8099	12100	13891	14576
33)	173	443	1019	2450	3391	5799	8099	9801
34)	312	425	2024	3628	5000	6806	8099	8099
35)	135	756	1098	4356	6806	11579	13565	15314
36)	142	555	1250	3391	5799	8099	13565	15314
37)	98	2450	5799	8099	9801	13565	14576	15314
38)	1089	3024	5799	6806	8099	12100	13565	14938
39)	96	189	1250	3024	4356	6806	9801	9801
40)	153	1089	5000	6806	9801	13565	14938	16531

Tab. 6

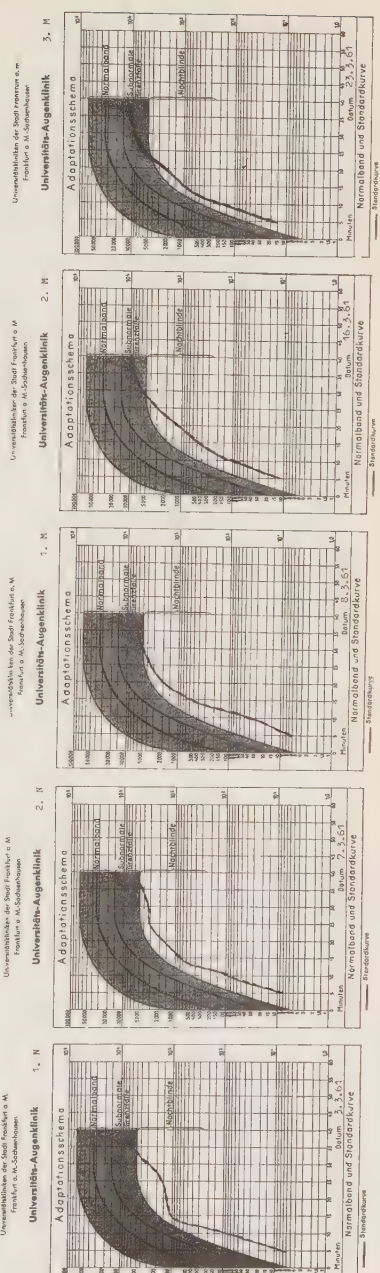


Abb. 4: Versuchsreihe 1. N. - 3. M., Heinrich H., 26 Jahre (Versuchsperson Nr. 1)

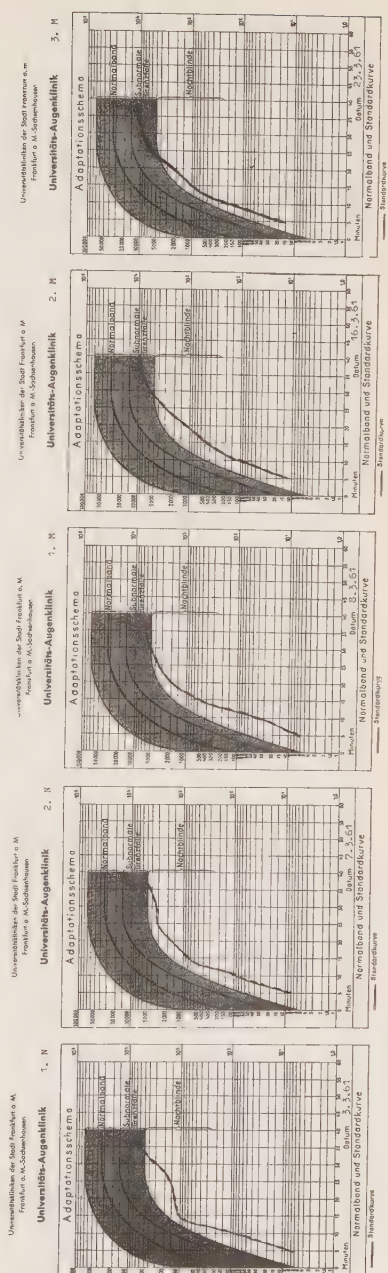


Abb. 5: Versuchsreihe 1. N. - 3. M., Wilhelm H., 76 Jahre (Versuchsperson Nr. 2)

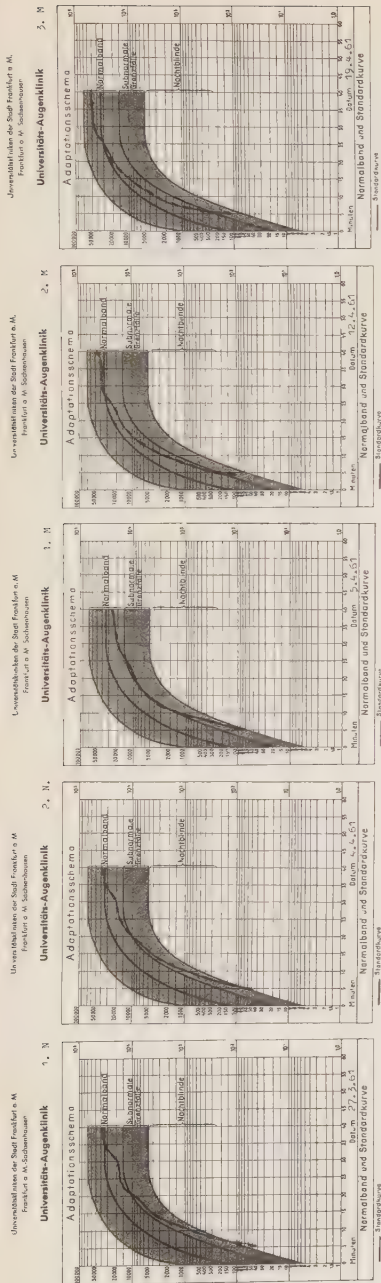


Abb. 8: Versuchsreihe 1. N. - 3. M., Bertha B., 55 Jahre (Versuchsperson Nr. 5).

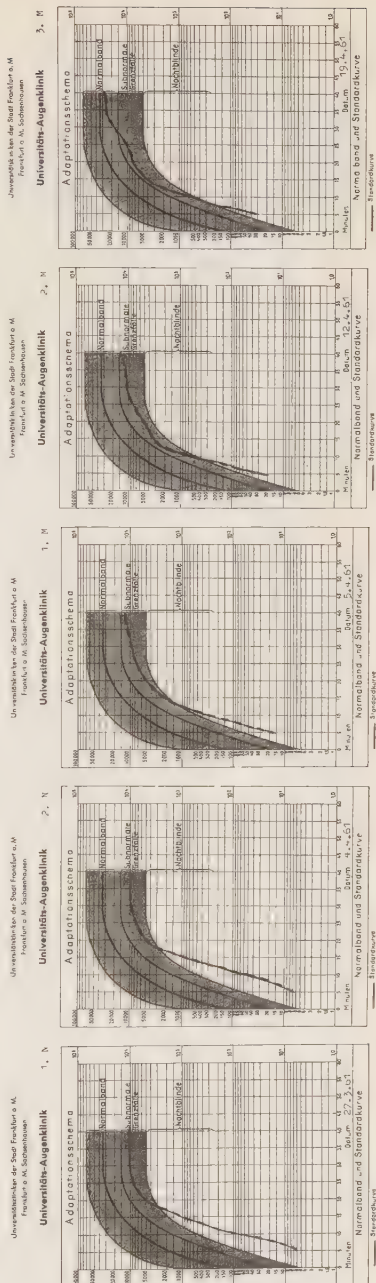


Abb. 9: Versuchsreihe 1. N. - 3. M., Gerhard B., 39 Jahre (Versuchsperson Nr. 6)

Universitätsklinik der Stadt Frankfurt a. M.
Frankfurt a. M. Südwestklinik

Universitätsklinik der Stadt Frankfurt a. M.
Frankfurt a. M. Südwestklinik

Universitätsklinik der Stadt Frankfurt a. M.
Frankfurt a. M. Südwestklinik

Universitätsklinik der Stadt Frankfurt a. M.
Frankfurt a. M. Südwestklinik

Universitätsklinik der Stadt Frankfurt a. M.
Frankfurt a. M. Südwestklinik

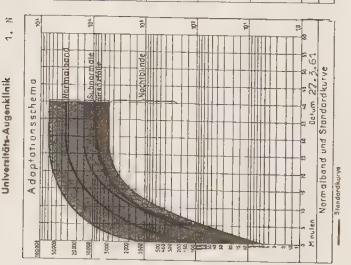
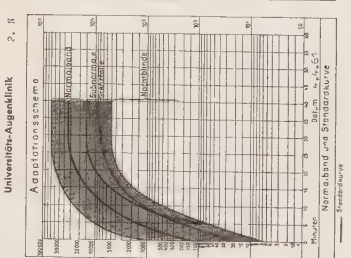
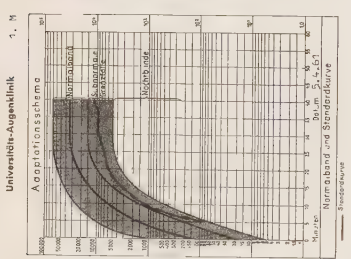
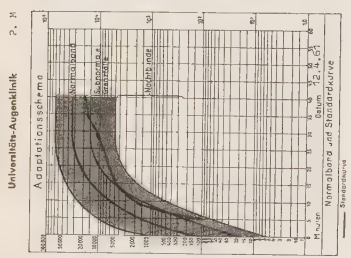
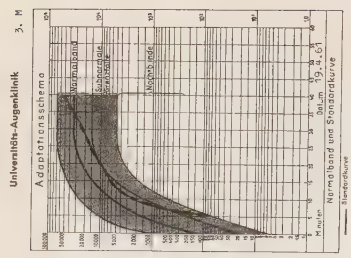


Abb. 10: Versuchsreihe 1. N. - 3. M., Günther O., 21 Jahre (Versuchsperson Nr. 7)

Universitätsklinik der Stadt Frankfurt a. M.
Frankfurt a. M. Südwestklinik

Universitätsklinik der Stadt Frankfurt a. M.
Frankfurt a. M. Südwestklinik

Universitätsklinik der Stadt Frankfurt a. M.
Frankfurt a. M. Südwestklinik

Universitätsklinik der Stadt Frankfurt a. M.
Frankfurt a. M. Südwestklinik

Universitätsklinik der Stadt Frankfurt a. M.
Frankfurt a. M. Südwestklinik

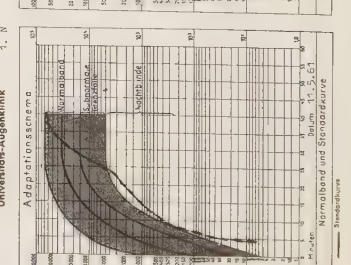
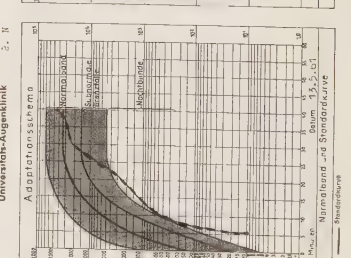
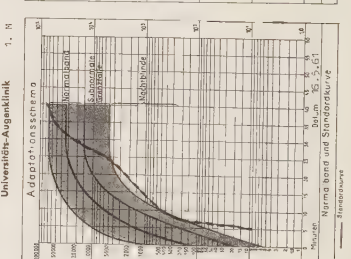
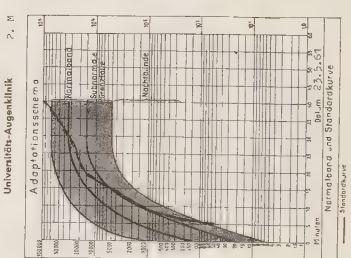
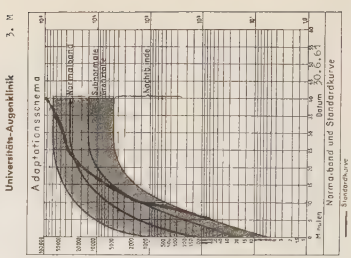
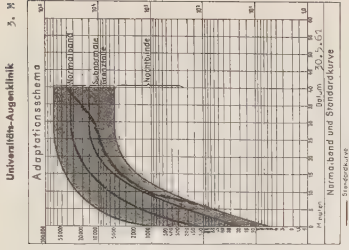


Abb. 11: Versuchsreihe 1. N. - 3. M., Marion B., 15 Jahre (Versuchsperson Nr. 8)

Universitätsklinik der Stadt Frankfurt a. M.
Frankfurt a. M. Sommersemester



Universitäts-Augenklinik

Adaptationsschema

Normalblend
Scheinblend
Nachtblend

Stunde 25, 25, 5, 6, 1

Normale Blend und Standardkurve

Universitäts-Augenklinik

Adaptationsschema

Normalblend
Scheinblend
Nachtblend

Stunde 15, 5, 5, 6, 1

Normale Blend und Standardkurve

Universitäts-Augenklinik

Adaptationsschema

Normalblend
Scheinblend
Nachtblend

Stunde 15, 5, 5, 6, 1

Normale Blend und Standardkurve

Universitäts-Augenklinik

Adaptationsschema

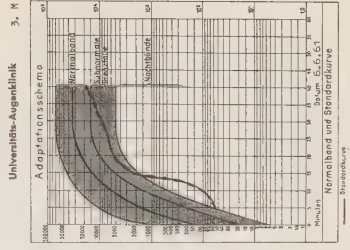
Normalblend
Scheinblend
Nachtblend

Stunde 11, 5, 5, 6, 1

Normale Blend und Standardkurve

Abb. 12: Versuchssreihe 1. N. - 3. M., Meta L., 63 Jahre (Versuchsperson Nr. 9)

Universitätsklinik der Stadt Frankfurt a. M.
Frankfurt a. M. Sommersemester



Universitäts-Augenklinik

Adaptationsschema

Normalblend
Scheinblend
Nachtblend

Stunde 25, 25, 5, 6, 1

Normale Blend und Standardkurve

Universitäts-Augenklinik

Adaptationsschema

Normalblend
Scheinblend
Nachtblend

Stunde 15, 5, 5, 6, 1

Normale Blend und Standardkurve

Universitäts-Augenklinik

Adaptationsschema

Normalblend
Scheinblend
Nachtblend

Stunde 15, 5, 5, 6, 1

Normale Blend und Standardkurve

Universitäts-Augenklinik

Adaptationsschema

Normalblend
Scheinblend
Nachtblend

Stunde 11, 5, 5, 6, 1

Normale Blend und Standardkurve

Abb. 13: Versuchssreihe 1. N. - 3. M., Rudolf K., 22 Jahre (Versuchsperson Nr. 10)

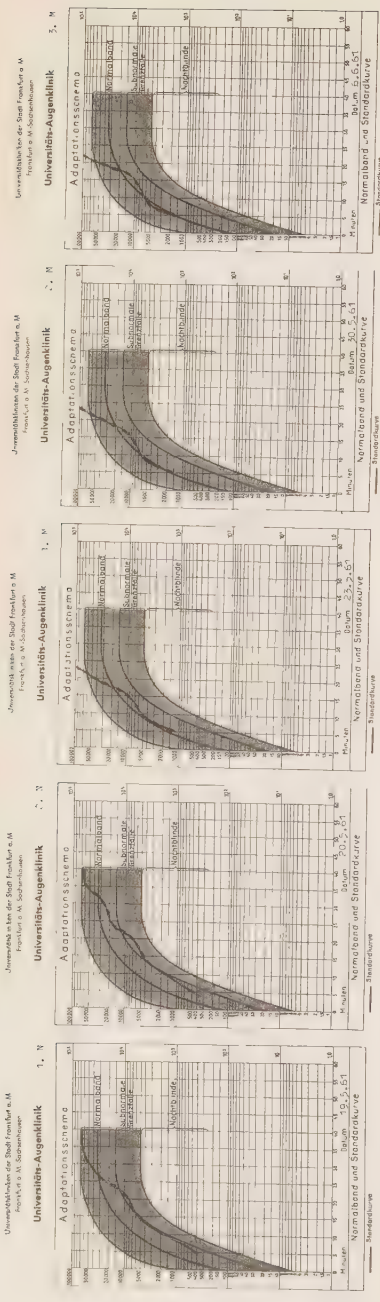


Abb. 14: Versuchsreihe 1. N. - 3. M., Dieter V., 16 Jahre (Versuchsperson Nr. 11)

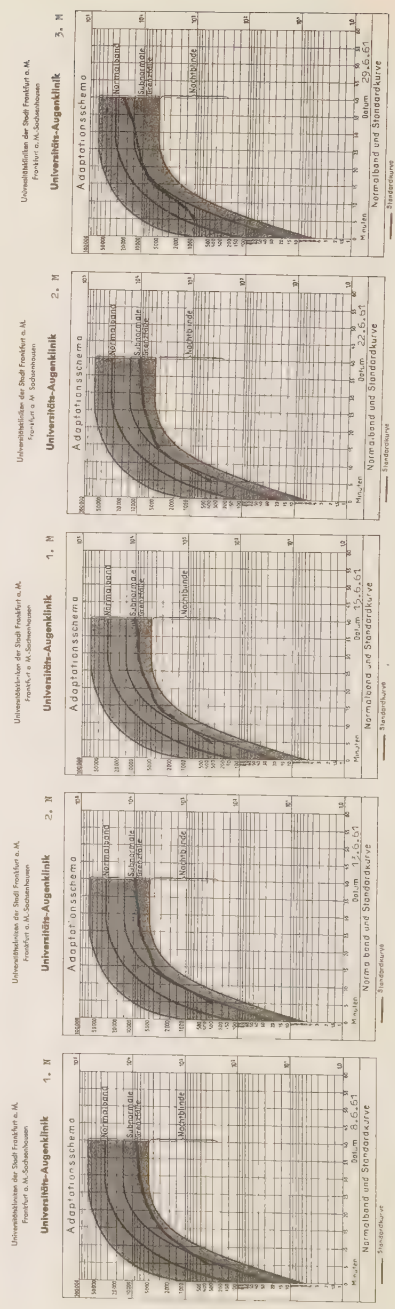
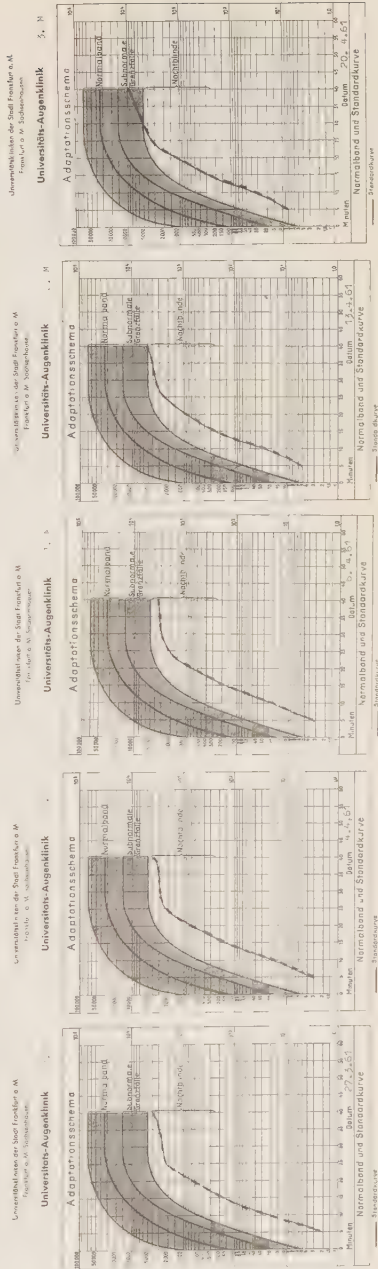
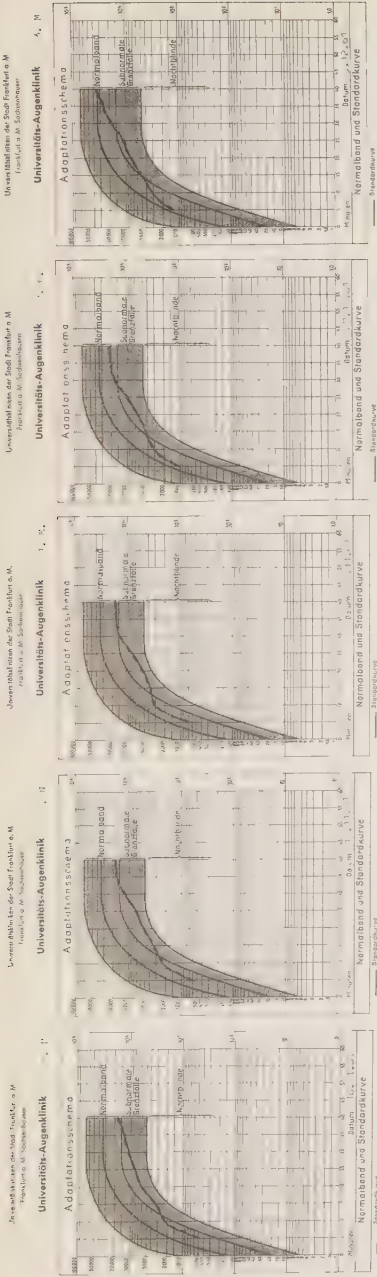


Abb. 15: Versuchsreihe 1. N. - 3. M., Helmut Th., 27 Jahre (Versuchsperson Nr. 12)



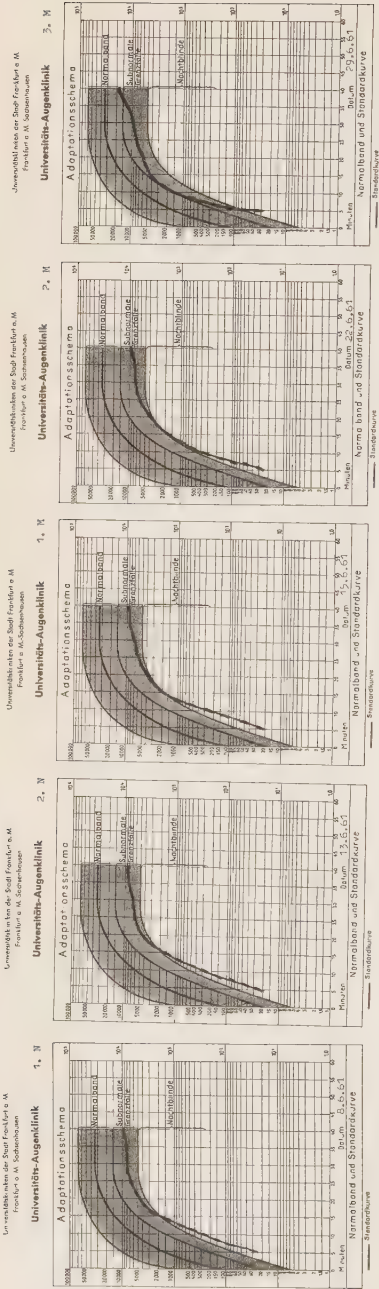


Abb. 18: Versuchsreihe 1. N. - 3. M., Armin B., 24 Jahre (Versuchsperson Nr. 15)

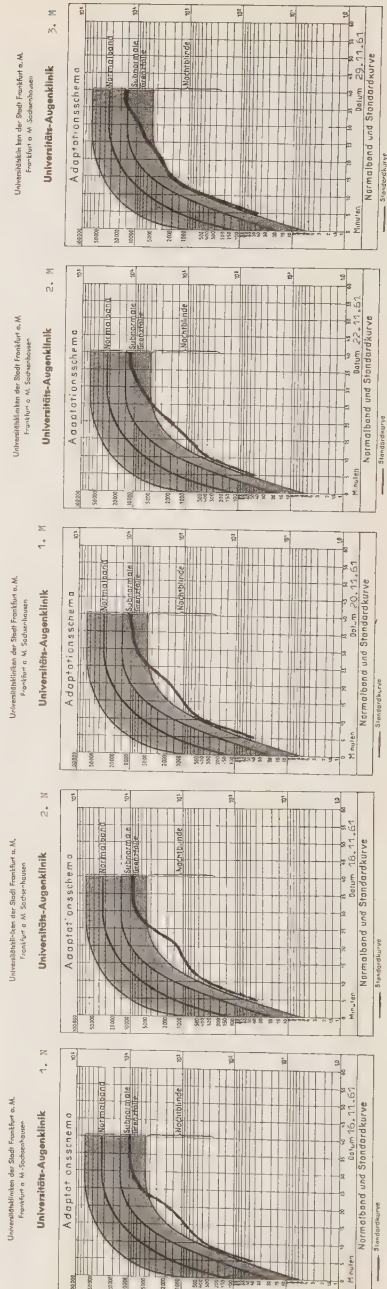


Abb. 19: Versuchsreihe 1. N. - 3. M., Renate M., 19 Jahre (Versuchsperson Nr. 16)

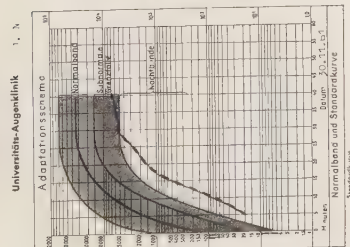
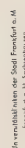
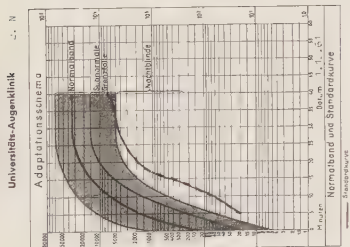
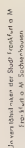
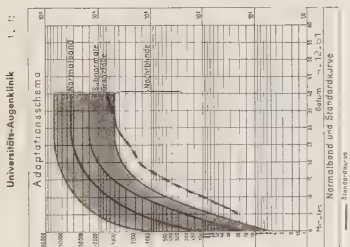
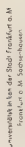
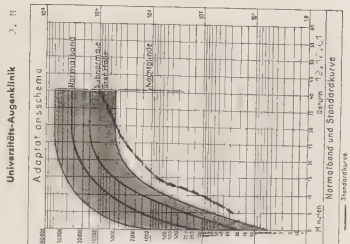
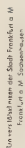
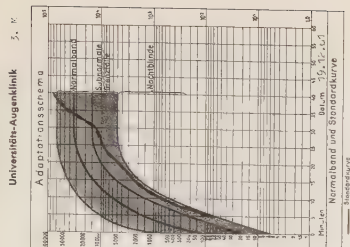
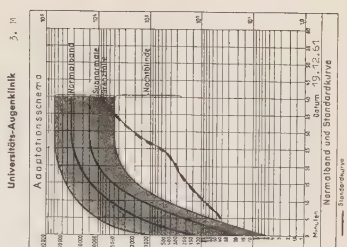
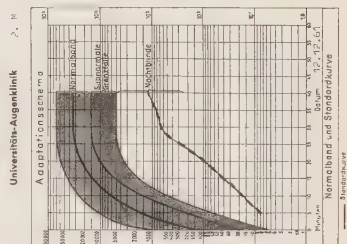


Abb. 20: Versuchsreihe 1. N. - 3. M., Elise W., 67 Jahre (Versuchsperson Nr. 17)

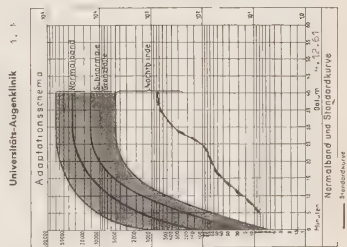
Im veröffentlichen der Stadt Frankfurt a. M.
Frankfurt a. M. Südendstrasse



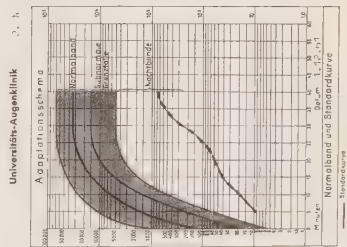
Universitätsbibliothek der Stadt Frankfurt a. M.
Frankfurt a. M. Sachsenhausen



In verschiedenen Teilen der Stadt Frankfurt a. M.
Frankfurt a. M. Sachverständigen



Unverständlichen der Stadt Frankfurt a. M.
Frankfurt a. M. Buchenberger.



Jugendärztlichen der Stadt Frankfurt a. M.
Frankfurt a. M. Sachsenhausen

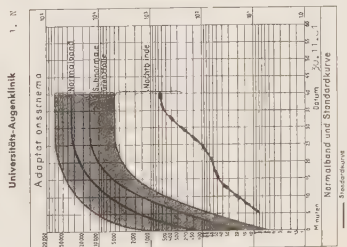
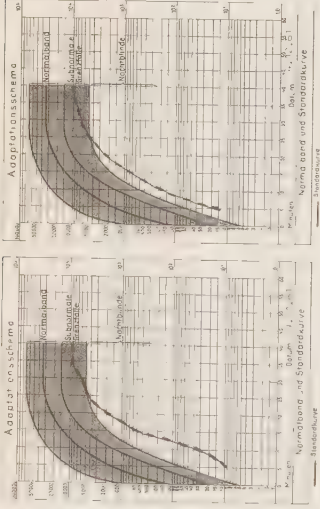


Abb. 21: Versuchsreihe 1. N. - 3. M., Maria W., 41 Jahre (Versuchsperson Nr. 18)

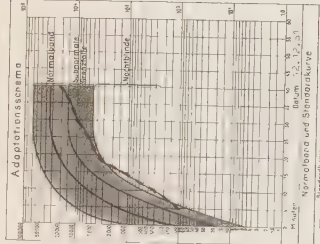
Unverändert in den Stad Frankfurt o.M.
Frankfurt o.M. Neuenhauser, den

Universitäts-Augenklinik



Universitätsklinik der Stadt Frankfurt a. M.

Universitäts-Augenklinik



Universitätsbibliothek der Stadt Frankfurt a. M.
Frankfurt a. M. - Sachseingaben

Universitäts-Augenklinik

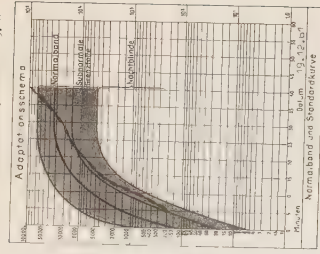
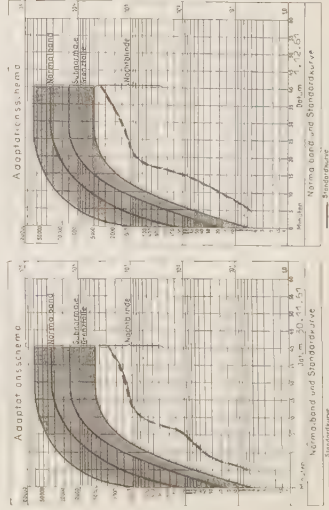


Abb. 22: Versuchsreihe 1.N. - 3.M., Astrid Schr., 25 Jahre (Versuchsperson Nr. 19)

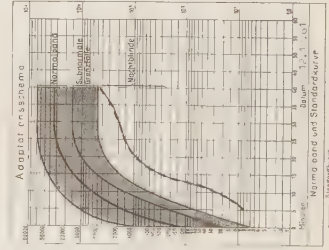
unvergleichlich - wegen der Südpf. enthält 0 M
Frankfurt a. M. Schlangenquell

Univ.-Augenklini



Universitätsbibliothek der Stadt Frankfurt a.M.

Unvollständige Ausschüttung



unverändert in der Stadt Frankfurt o. M.
Frankfurt o. M. Seidenhausen

Frankfurt a. M., Sachsen-Neuhausen

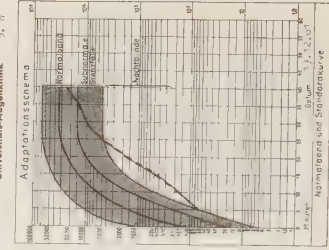


Abb. 23: Versuchsreihe 1. N. - 3. M., Hedwig P., 52 Jahre (Versuchsperson Nr. 20)

Universitätsklinik der Stadt Frankfurt a. M.
Frankfurt a. M. Sommersemester

Universitätsklinik der Stadt Frankfurt a. M.
Frankfurt a. M. Sommersemester

Universitätsklinik der Stadt Frankfurt a. M.
Frankfurt a. M. Sommersemester

Universitätsklinik der Stadt Frankfurt a. M.
Frankfurt a. M. Sommersemester

Universitätsklinik der Stadt Frankfurt a. M.
Frankfurt a. M. Sommersemester

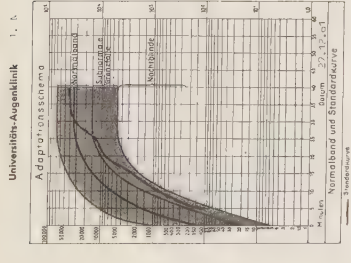
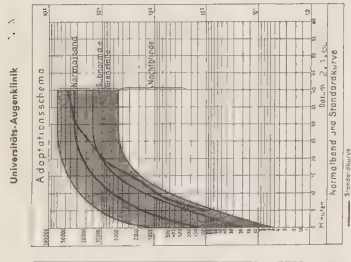
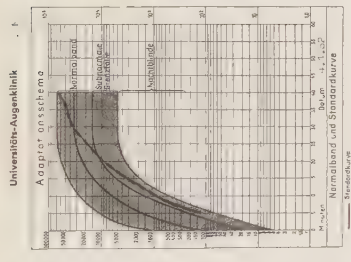
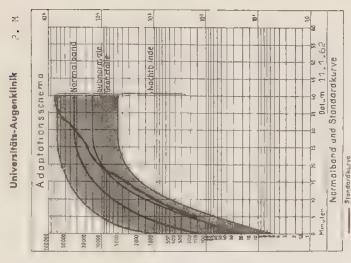
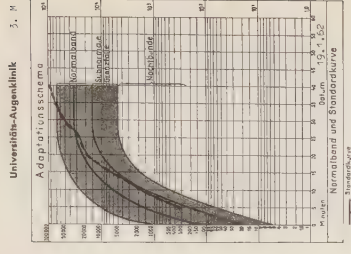


Abb. 24: Versuchsreihe 1. N. - 3. M., Karin F., 21 Jahre (Versuchsperson Nr. 21)

Universitätsklinik der Stadt Frankfurt a. M.
Frankfurt a. M. Sommersemester

Universitätsklinik der Stadt Frankfurt a. M.
Frankfurt a. M. Sommersemester

Universitätsklinik der Stadt Frankfurt a. M.
Frankfurt a. M. Sommersemester

Universitätsklinik der Stadt Frankfurt a. M.
Frankfurt a. M. Sommersemester

Universitätsklinik der Stadt Frankfurt a. M.
Frankfurt a. M. Sommersemester

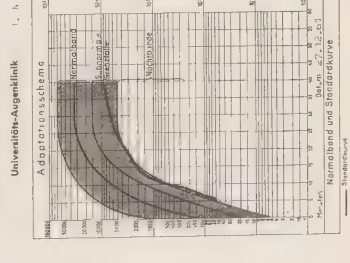
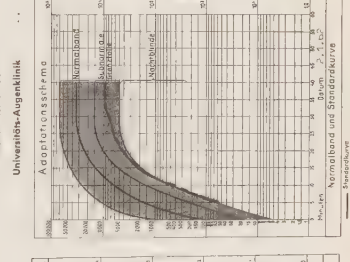
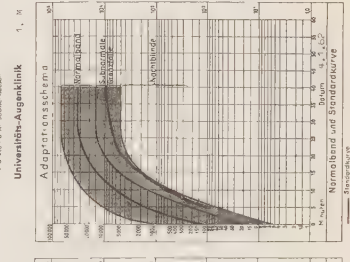
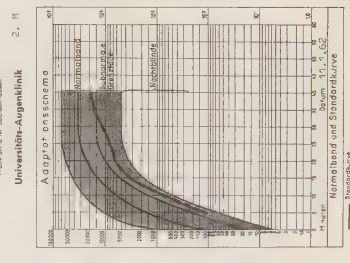
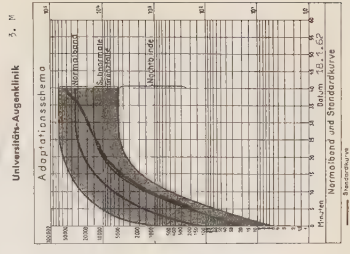
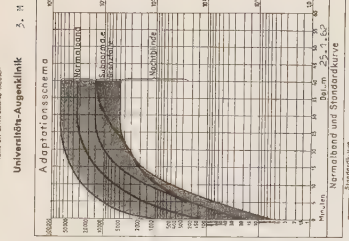
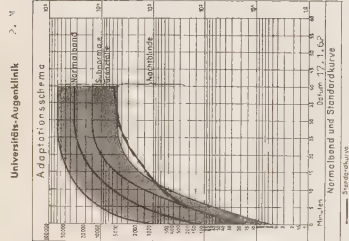


Abb. 25: Versuchsreihe 1. N. - 3. M., Irene Sch., 19 Jahre (Versuchsperson Nr. 22)

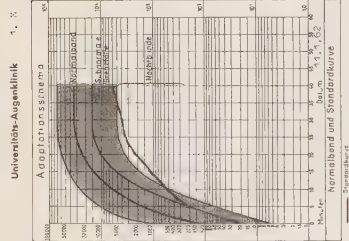
Unterschieden die Stadien Fraktur a M
Fraktur a M. Stadien



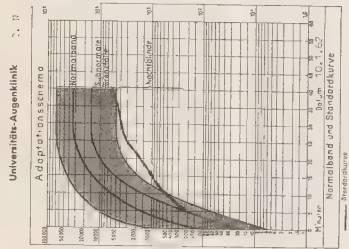
Unterschieden die Stadien Fraktur a M
Fraktur a M. Stadien



Unterschieden die Stadien Fraktur a M
Fraktur a M. Stadien



Unterschieden die Stadien Fraktur a M
Fraktur a M. Stadien



Unterschieden die Stadien Fraktur a M
Fraktur a M. Stadien

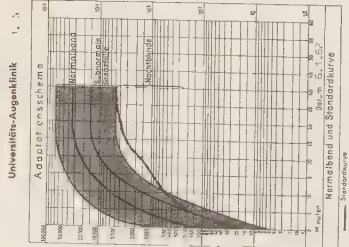
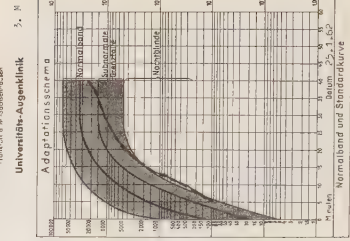
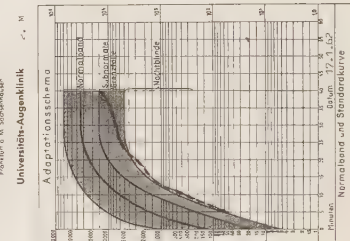


Abb. 26: Versuchsreihe 1. N. - 3. M., Karin W., 21 Jahre (Versuchsperson Nr. 23)

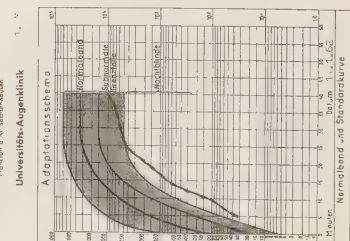
Unterschieden die Stadien Fraktur a M
Fraktur a M. Stadien



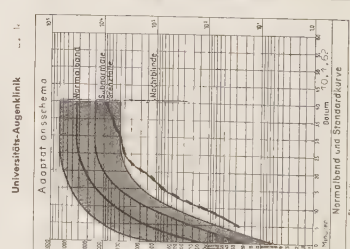
Unterschieden die Stadien Fraktur a M
Fraktur a M. Stadien



Unterschieden die Stadien Fraktur a M
Fraktur a M. Stadien



Unterschieden die Stadien Fraktur a M
Fraktur a M. Stadien



Unterschieden die Stadien Fraktur a M
Fraktur a M. Stadien

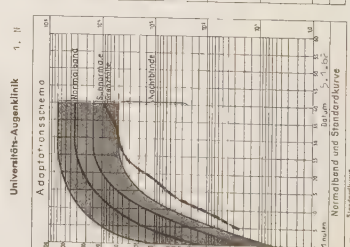
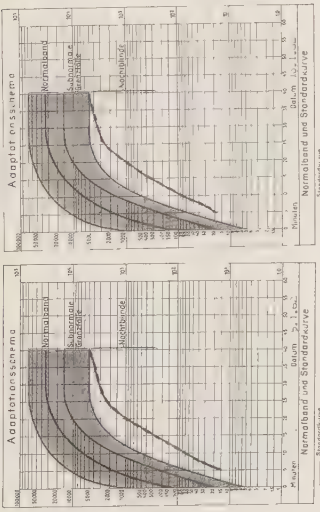


Abb. 27: Versuchsreihe 1. N. - 3. M., Maria D., 17 Jahre (Versuchsperson Nr. 24)

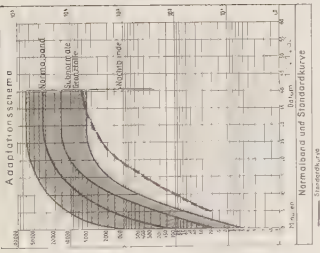
Universitätsklinik der Stadt Frankfurt a. M.
Frankfurt a. M. September 1908

Universitäts-Augenklinik 2. H.



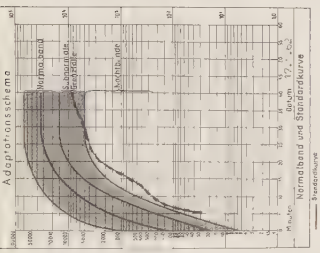
Universitätsklinik der Stadt Frankfurt a. M.
Frankfurt a. M. September 1908

Universitäts-Augenklinik 1. H.



Universitätsklinik der Stadt Frankfurt a. M.
Frankfurt a. M. September 1908

Universitäts-Augenklinik 2. H.



Universitätsklinik der Stadt Frankfurt a. M.
Frankfurt a. M. September 1908

Universitäts-Augenklinik 3. H.

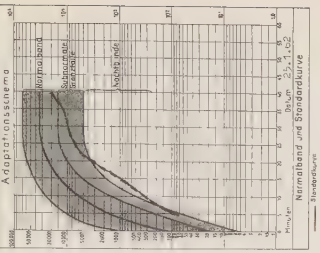
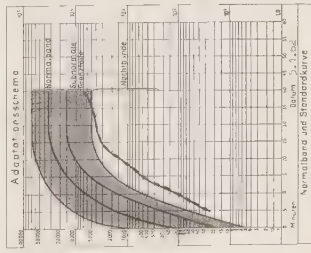


Abb. 28: Versuchsreihe 1. N. - 3. M., Erna E., 60 Jahre (Versuchsperson Nr. 25)

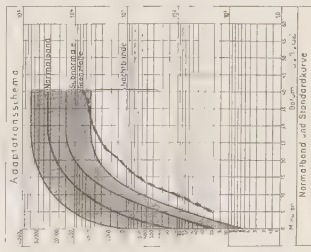
Universitätsklinik der Stadt Frankfurt a. M.
Frankfurt a. M. September 1908

Universitäts-Augenklinik



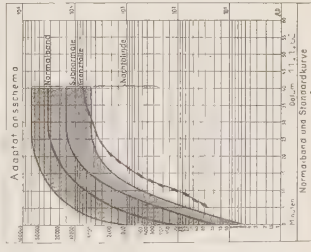
Universitätsklinik der Stadt Frankfurt a. M.
Frankfurt a. M. September 1908

Universitäts-Augenklinik



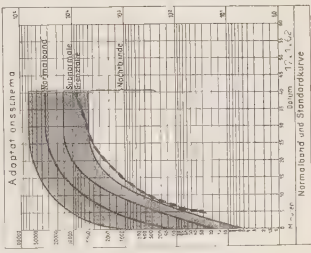
Universitätsklinik der Stadt Frankfurt a. M.
Frankfurt a. M. September 1908

Universitäts-Augenklinik



Universitätsklinik der Stadt Frankfurt a. M.
Frankfurt a. M. September 1908

Universitäts-Augenklinik



Universitätsklinik der Stadt Frankfurt a. M.
Frankfurt a. M. September 1908

Universitäts-Augenklinik

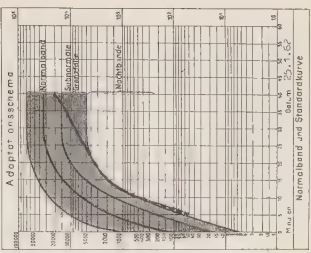


Abb. 29: Versuchsreihe 1. N. - 3. M., Maria G., 43 Jahre (Versuchsperson Nr. 26)

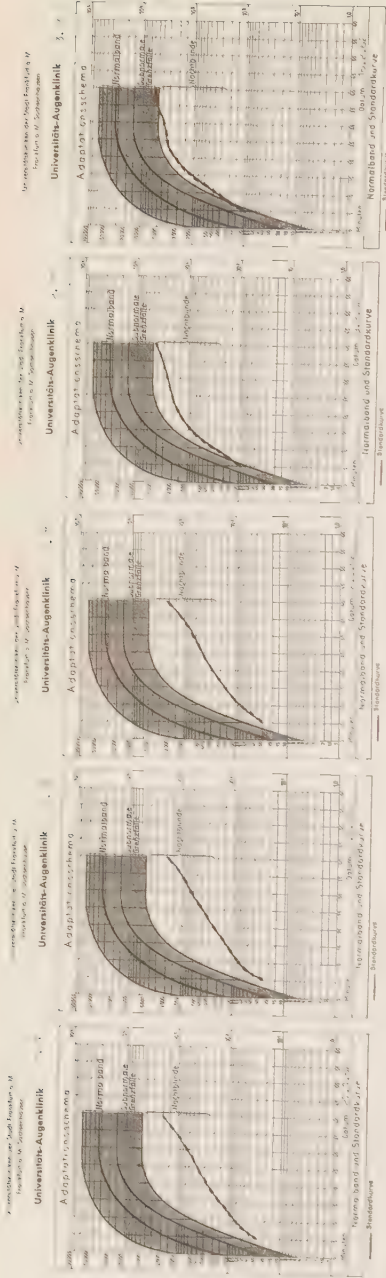


Abb. 30: Versuchsreihe 1. N. - 3. M., Gertrud M., 57 Jahre (Versuchsperson Nr. 27)

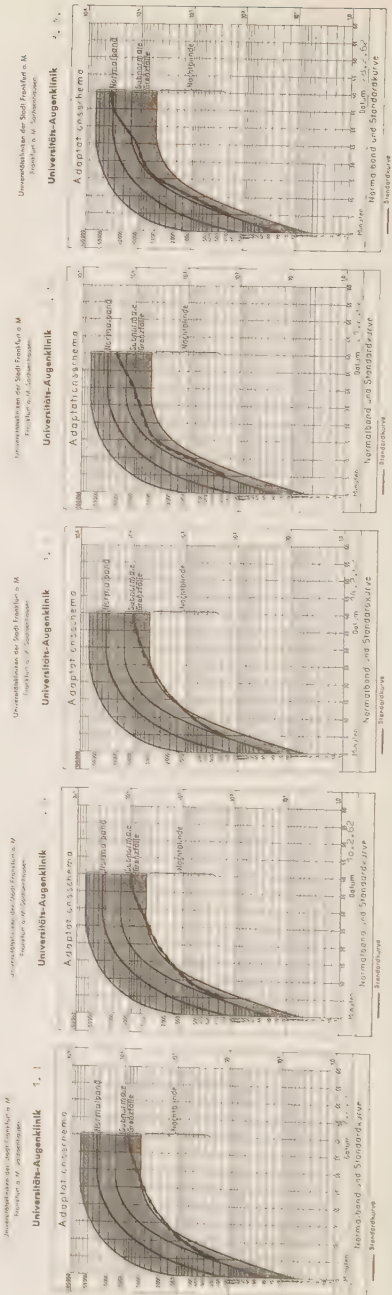
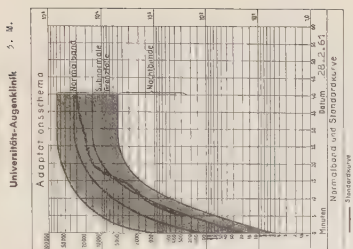
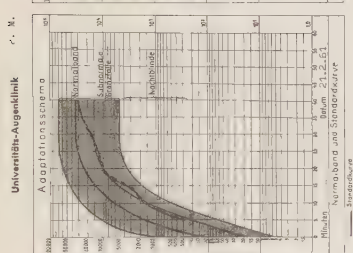


Abb. 31: Versuchsreihe 1.N. - 3.M., Hans Schl., 27 Jahre (Versuchsperson Nr. 28)

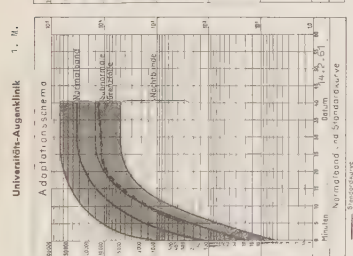
Universitätsklinik der Stadt Frankfurt a. M.,
Frankfurt a. M., Schödenhausen
Universitäts-Augenklinik S. 33.



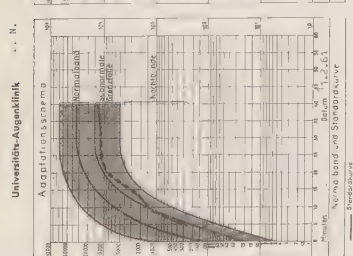
Universitätsklinikum der Stadt Frankfurt a. M.
Frankfurt a. M. Sechsterbezirk
Universitäts-Augenklinik
D. 6000



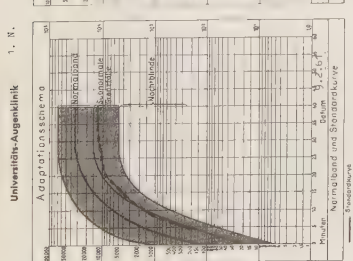
Universitätsklinik
Frankfurt a. M. Sothenstraße 1, M.



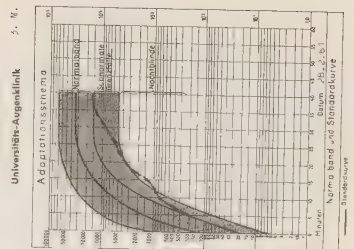
Universitätsklinik für den Stadt Frankfurt a. M.
Frankfurt a. M. Sachsenhausen
Universitäts-Augenklinik
N.



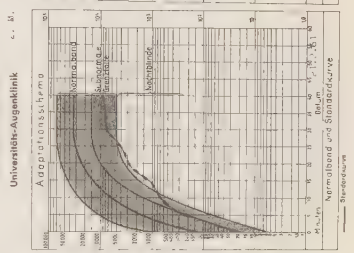
Investigations der Studi Frankfurt a M.
Frankfurt a M. Suchenhausen
Universitäts-Augenklinik
J. N.



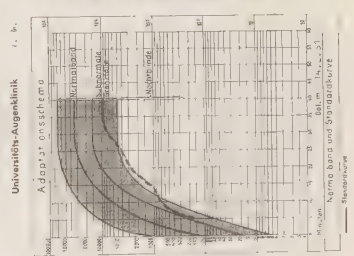
Universitätsklinik der Stadt Frankfurt a. M.
Frankfurt a. M. Sachsestrasse
Universitäts-Augenklinik
J. M.



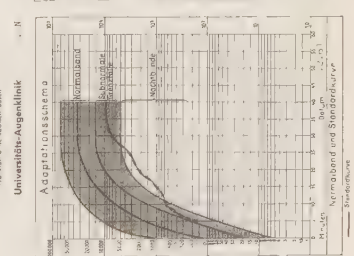
Universitätsklinik der Stadt Frankfurt a. M.
Frankfurt a. M. Sachsenhausen
Universitäts-Augenklinik



Universitätsklinik der Stadt Frankfurt a. M.
Frankfurt a. M. Secker-Platz 50
Universitäts-Augenklinik



Universitätsklinik der Stadt Frankfurt a. M.
Frankfurt a. M. Sachsenhausen
Universitäts-Apothek



Universitätsklinik der Stadt Frankfurt a. M.
Frankfurt a. M. Sachsenhausen
Universitäts-Augenklinik

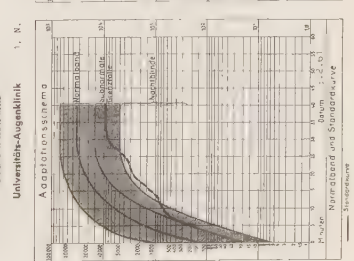


Abb. 32: Versuchsreihe 1. N. – 3. M., Jürgen K., 19 Jahre (Versuchsperson Nr. 29)

Abb. 33: Versuchsreihe 1. N. - 3. M., Günther W., 25 Jahre (Versuchsperson Nr. 30)

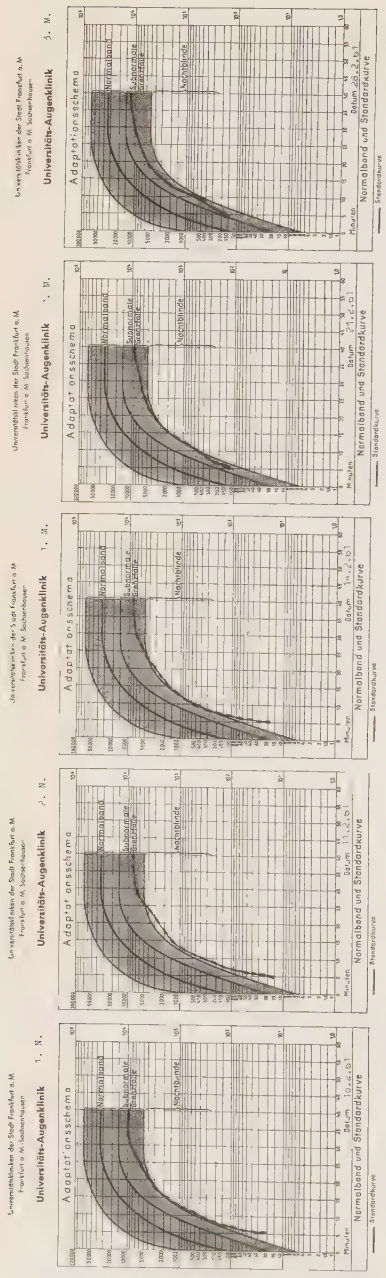


Abb. 34: Versuchsreihe 1. N. - 3. M., Karin B., 18 Jahre (Versuchsperson Nr. 31)

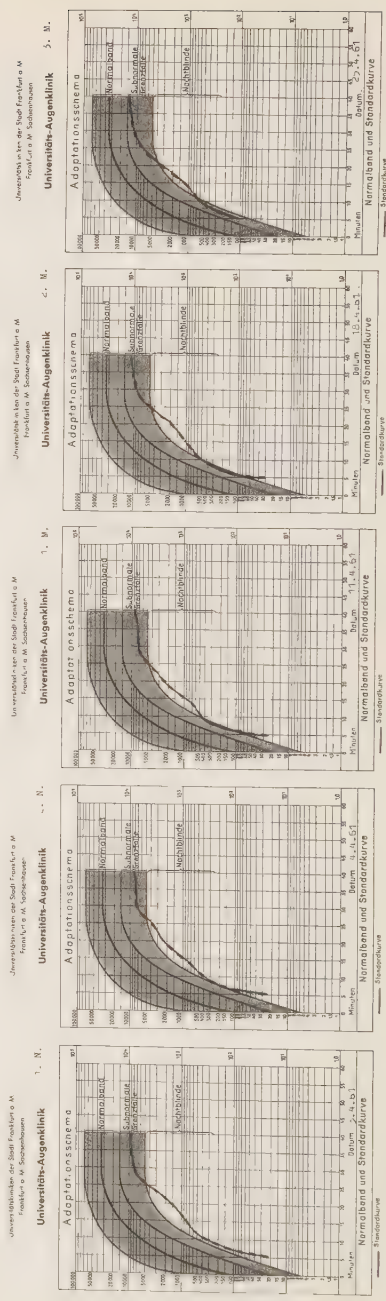


Abb. 35: Versuchsreihe 1. N. - 3. M., Herbert H., 28 Jahre (Versuchsperson Nr. 32)

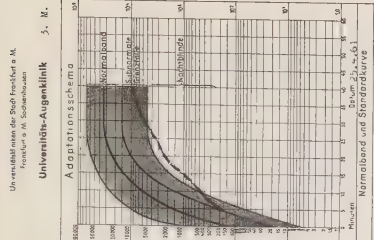
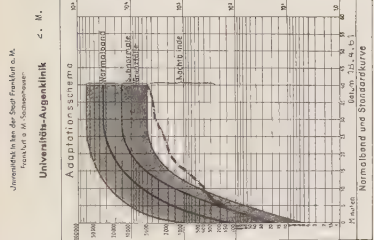
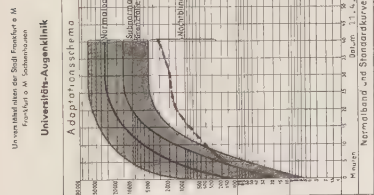
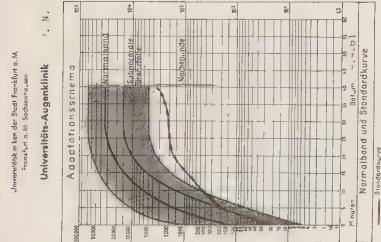
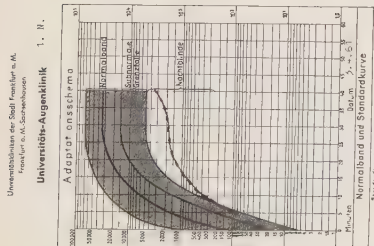


Abb. 36: Versuchsreihe 1. N. - 3. M., Walther H., 41 Jahre (Versuchsperson Nr. 33)

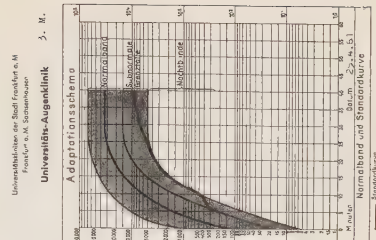
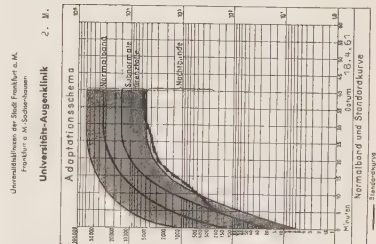
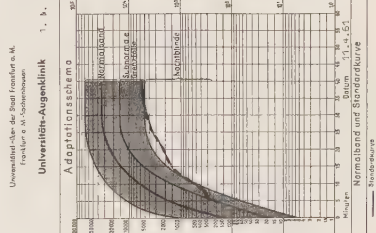
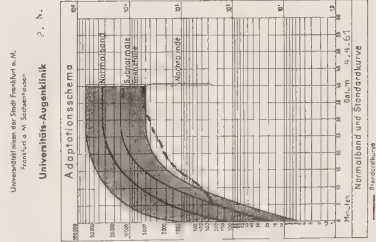
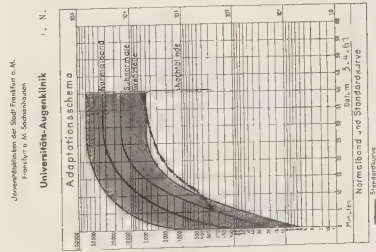
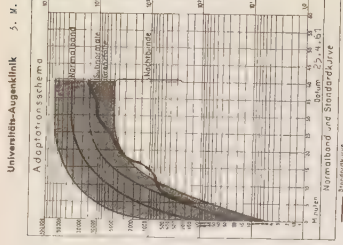
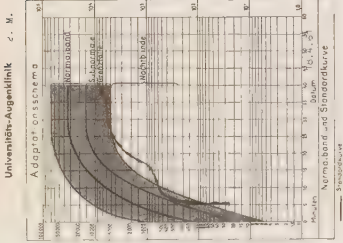


Abb. 37: Versuchsreihe 1. N. - 3. M., Oskar R., 39 Jahre (Versuchsperson Nr. 34)

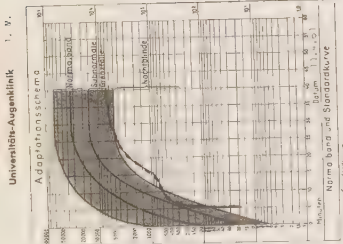
Universitätsklinik der Paul-Franklin-Klinik
Frankfurt a. M., Seidenstrasse 10



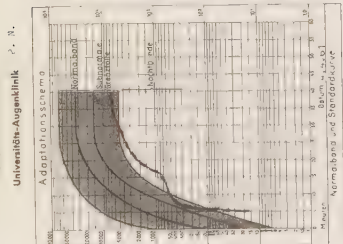
Universitätsklinik der Paul-Franklin-Klinik
Frankfurt a. M., Seidenstrasse 10



Universitätsklinik der Paul-Franklin-Klinik
Frankfurt a. M., Seidenstrasse 10



Universitätsklinik der Paul-Franklin-Klinik
Frankfurt a. M., Seidenstrasse 10



Universitätsklinik der Paul-Franklin-Klinik
Frankfurt a. M., Seidenstrasse 10

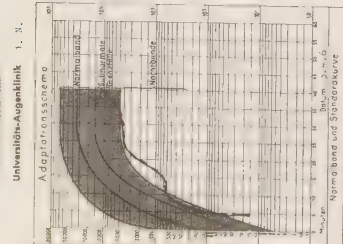
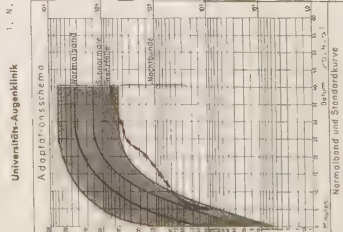
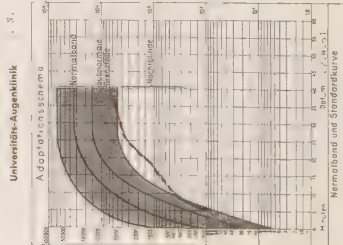


Abb. 38: Versuchsreihe 1. N. - 3. M., Hans-Peter E., 23 Jahre (Versuchsperson Nr. 35)

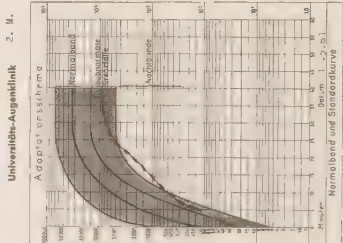
Universitätsklinik der Paul-Franklin-Klinik
Frankfurt a. M., Seidenstrasse 10



Universitätsklinik der Paul-Franklin-Klinik
Frankfurt a. M., Seidenstrasse 10



Universitätsklinik der Paul-Franklin-Klinik
Frankfurt a. M., Seidenstrasse 10



Universitätsklinik der Paul-Franklin-Klinik
Frankfurt a. M., Seidenstrasse 10

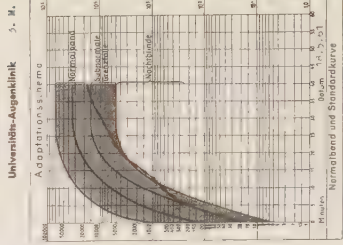
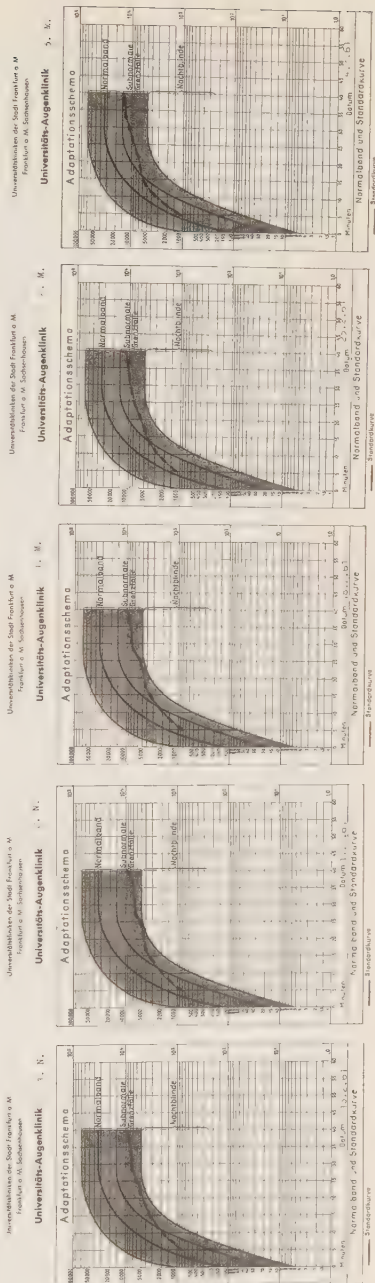
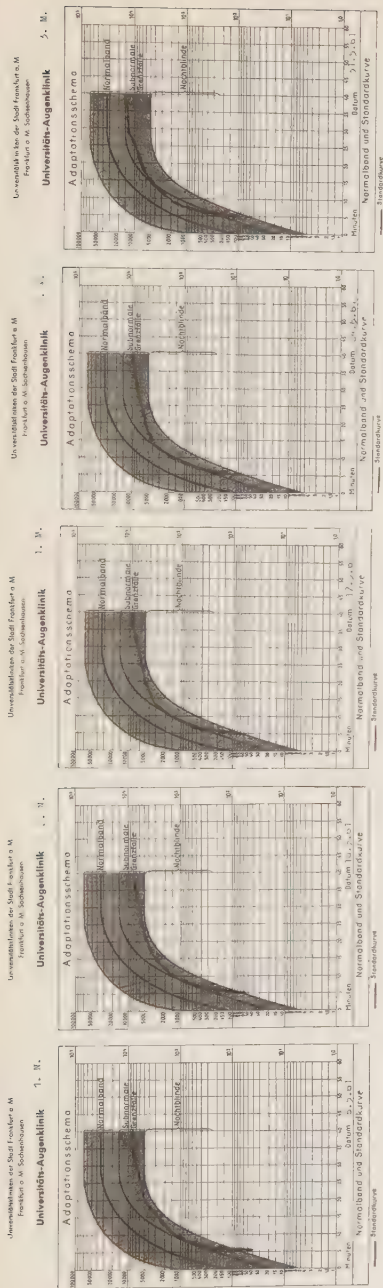


Abb. 39: Versuchsreihe 1. N. - 3. M., Willi N., 28 Jahre (Versuchsperson Nr. 36)



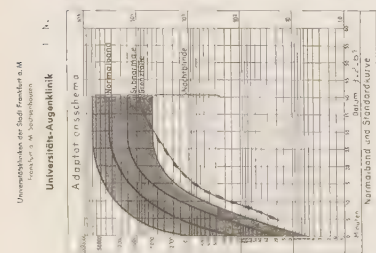
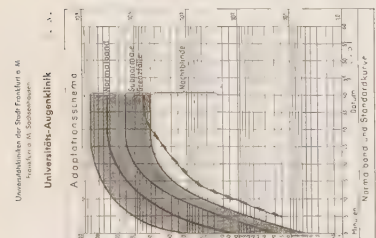
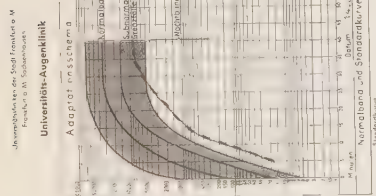
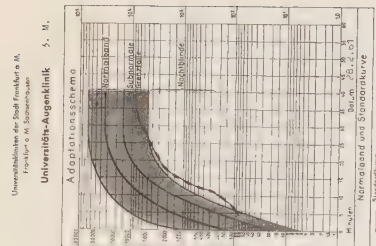
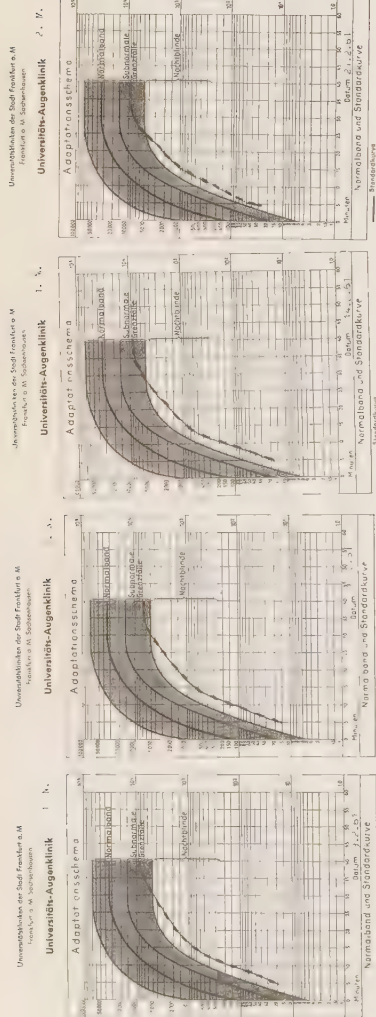


Abb. 42: Versuchssreihe 1. N. - 3. M., Willi H., 17 Jahre (Versuchsperson Nr. 39)

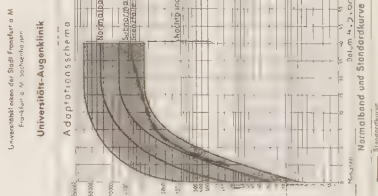
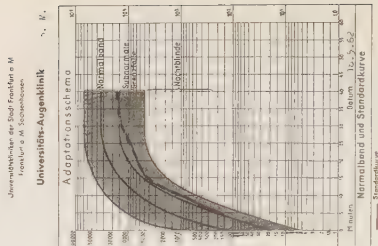
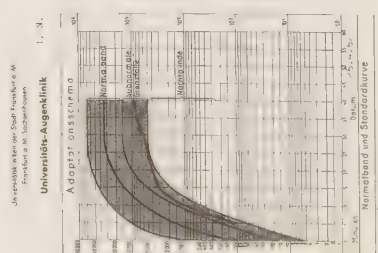
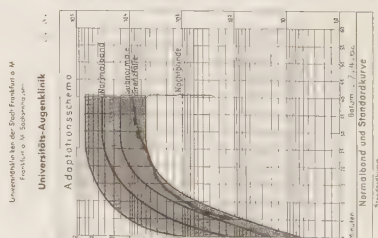
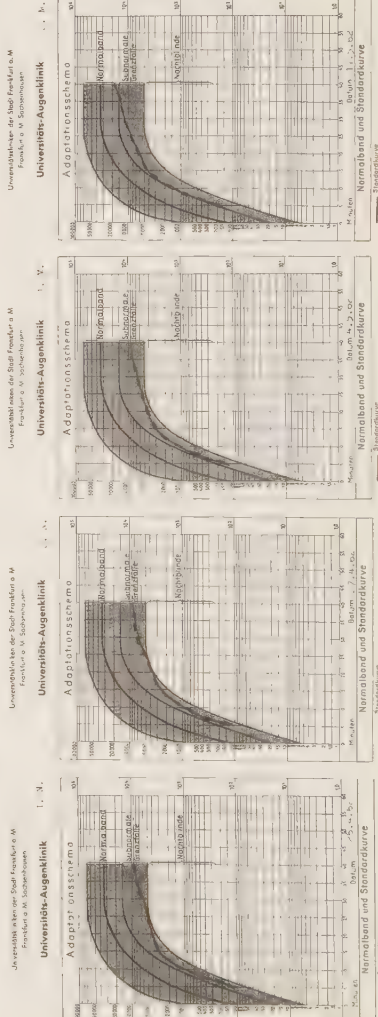


Abb. 43: Versuchssreihe 1. N. - 3. M., Karin M., 22 Jahre (Versuchsperson Nr. 40)

Statistik

Die vorliegenden Meßdaten wurden statistisch ausgewertet. Hierbei wurde geprüft, ob signifikante Unterschiede zwischen je zwei Datengruppen vorhanden sind. Eine Datengruppe ist die Gesamtheit aller Meßwerte in den Spalten der Tabellen 1.N., 2.N., 1.M., 2.M. und 3.M..

Zur Signifikanzprüfung wurde der X-Test nach van der WAERDEN (van der WAERDEN und NIEVERGELT, Tafeln zum Vergleich zweier Stichproben mittels X-Test und Zeichentest, Berlin 1956) verwendet. Dieser Test ist parameterfrei und gut geeignet für die Untersuchung von Stichproben aus nicht notwendigerweise normal verteilten Grundgesamtheiten. Bei normal verteilten Grundgesamtheiten wird die Teststärke des T-Testes nach STUDENT erreicht. Bei nicht normal verteilten Grundgesamtheiten ist im allgemeinen die Teststärke des X-Testes eine viel größere.

Wegen des großen Rechenaufwandes und des umfangreichen Datenmaterials wurde die Auswertung auf einer elektronischen Rechenanlage (UNIVAC-UCT) vorgenommen.

Das Resultat ist in den Tabellen 7 und 8 aufgeführt.

Aus der Tabelle 7 ergibt sich, wie zu erwarten, zwischen 1.N. und 2.N. bei allen Meßwerten kein statistisch nachweisbarer Unterschied. Als Kontrollgruppen können daher alle Datengruppen von entweder 1.N. oder 2. N. genommen werden. Wir haben uns für die Datengruppen von 1.N. als Kontrollgruppen entschieden.

Weiter zeigt Tabelle 7 keine gesicherten Unterschiede zwischen 1.N. und 1.M.. D. h., eine einmalige Methioninverabreichung von 3 g hat 3 Stunden später noch keine statistisch nachweisbare Wirkung auf die Adaptation. Das ändert sich kaum, nachdem eine Woche lang Methionin eingenommen wurde. Nur nach 15-minütiger und 40-minütiger Adaptationszeit war der Unterschied schwach gesichert. D. h., die Datengruppen von 1.N. waren kleiner als die entsprechenden von 2.M.. Dagegen waren die Datengruppen nach 14-tägiger

Methioninverabreichung bei allen Adaptationszeiten (Ausnahme 10 Minuten) stark gesichert größer als 1.N.. Bei der 10-minütigen Datengruppe ist der Unterschied gesichert. Danach hat eine 14-tägige Methionineinnahme zu einer im allgemeinen statistisch stark gesicherten Verbesserung der Adaptation geführt (Tab. 7).

Vergleicht man Datengruppen, die zu verschiedenen Adaptationszeiten gehören, so ergibt sich Tabelle 8. Hierbei wurde der X-Test auch dazu benutzt, zu unterscheiden, welche der beiden verglichenen Datengruppen größer ist als die andere, wenn der Unterschied schwach gesichert, gesichert oder stark gesichert war. Auch hier dienten die Datengruppen aus 1.N. als Kontrollgruppen.

Beim Vergleich der Datengruppen aus 2.N. und 1.N. zeigen sich erwartungsgemäß bei kurzen Adaptationszeiten gesicherte bis stark gesicherte Unterschiede, wobei die Datengruppen mit um 5 Minuten kürzerer Adaptationszeit kleiner sind. Bei Adaptationszeiten von 25 Minuten bis 40 Minuten läßt sich bei einer Adaptationszeitdifferenz von 5 Minuten kein Unterschied mehr feststellen, während bei einer Adaptationszeitdifferenz von 10 Minuten der Unterschied, wie oben, gesichert nachweisbar ist.

Im wesentlichen gleich fallen die Vergleiche zwischen den Datengruppen von 1.M. und 1.N. aus.

Dagegen sind die Vergleichsergebnisse zwischen den Datengruppen von 2.M. und 1.N. schon wesentlich anders. Z.B. ist die Datengruppe von 2.M. 15 Minuten von der Datengruppe 1.N. 20 Minuten nicht mehr statistisch unterscheidbar, während der Vergleich 1.M. 15 Minuten gegen 1.N. 20 Minuten noch einen gesicherten Unterschied ergibt, ebenso wie der Vergleich 2.N. 15 Minuten gegen 1.N. 20 Minuten. D.h., Versuchspersonen, die 8 Tage täglich 3 g Methionin eingenommen haben, haben nach 15 Minuten bereits die gleiche Adaptation erreicht, wie solche ohne Methioninmedikation erst nach 20 Minuten erreichen.

Noch deutlicher wird dieser Effekt beim Vergleich der Datengruppen

3.M. gegen 1.N.. So besteht schon zwischen 3.M 10 Minuten und 1.N. 15 Minuten kein statistisch gesicherter Unterschied mehr, ebenso zwischen 3.M. 20 Minuten und 1.N. 35 Minuten und zwischen 3.M. 25 Minuten und 1.N. 40 Minuten. Außerdem zeigt Tabelle 8, daß sogar die Datengruppe 3.M. 30 Minuten signifikant größer ist als 1.N. 35 Minuten und sogar 3.M. 30 Minuten größer ist als 1.N. 40 Minuten. Beide Unterschiede sind auf dem 1 % bzw. 2%-Niveau gesichert. Nach 14-tägiger Methionineinnahme ist die Adaptation nach 20 Minuten bei der behandelten Gruppe statistisch nicht zu unterscheiden von der Adaptation nach 30 Minuten der unbehandelten Gruppe. Die Verhältnisse liegen gleich bei einer Adaptationszeit von 25 Minuten der behandelten Gruppe beim Vergleich mit der Adaptationszeit von 40 Minuten bei den Unbehandelten. Eine Adaptationszeit von 30 Minuten bei Methionin-Behandelten führt zu einer signifikant besseren Adaptationszeit als eine solche von 40 Minuten bei Unbehandelten.

Tab. 7
Vergleich der Datengruppen von Tabelle 1.N. mit den Datengruppen der Tabellen 2.N., 1.M., 2.M. und 3.M. bei gleichen Adaptationszeiten.

	2.N.	1.M.	2.M.	3.M.	Zeit
1.N.	-	-	-	+ + +	5'
1.N.	-	-	-	+ +	10'
1.N.	-	-	+	+ + +	15'
1.N.	-	-	-	+ + +	20'
1.N.	-	-	-	+ + +	25'
1.N.	-	-	-	+ + +	30'
1.N.	-	-	-	+ + +	35'
1.N.	-	-	+	+ + +	40'

$\hat{=}$ Unterschied nicht gesichert
 $+ \hat{=}$ Unterschied schwach gesichert (Irrtumswahrscheinlichkeit bei zweifristiger Anwendung $\langle 5\%$)
 $++ \hat{=}$ Unterschied gesichert (Irrtumswahrscheinlichkeit bei zweifristiger Anwendung $\langle 2\%$)
 $+++ \hat{=}$ Unterschied stark gesichert (Irrtumswahrscheinlichkeit bei zweifristiger Anwendung $\langle 1\%$)

Tab. 8

Vergleich der Datengruppen von Tabelle 1.N. mit den Datengruppen der Tabellen 2.N., 1.M., 2.M. und 3.M. bei verschiedenen Adaptationszeiten.

Zeit	2.N.	1.M.	2.M.	3.M.	1.N.
5'	0-1%0	0-1%0	0-1%0	0-1%0	0-1%0
10'	0-1%0	0-1%0	0-1%0	0-1%0	0-1%0
15'	0-1%0	0-1%0	0-1%0	0-1%0	0-1%0
20'	0-2%0	0-5%0	0-1%0	0-2%0	0-2%0
25'	0-00	0-00	0-2%0	0-00	0-00
30'	0-0-1%0	0-0-1%0	0-00	0-1%0	0-0-1%0
35'	0-0-5%0	0-0-00	0-0-5%0	0-1%0	0-1%0
40'	0-00	0-00	0-00	0-00	0-00

- Δ = Unterschied nicht gesichert.
- <5 % = Unterschied schwach gesichert (die links oben liegende Datengruppe ist kleiner als die rechts unten liegende).
- <2 % = Unterschied gesichert (die links oben liegende Datengruppe ist kleiner als die rechts unten liegende).
- <1 % = Unterschied stark gesichert (die links oben liegende Datengruppe ist kleiner als die rechts unten liegende).
- >2 % = Unterschied gesichert (die links oben liegende Datengruppe ist größer als die rechts unten liegende).
- >1 % = Unterschied stark gesichert (die links oben liegende Datengruppe ist größer als die rechts unten liegende).

Zusammenfassung

Angeregt von der Vielzahl der Untersuchungen und deren Möglichkeit, das nächtliche Sehen durch chemische Substrate zu beeinflussen bzw. die herabgesetzte Adaptationsfähigkeit zu verbessern oder sogar zu normalisieren, stellten wir uns die Frage, inwieweit die essentielle Aminosäure Methionin auf den Netzhautstoffwechsel und damit auf die Adaptation Einfluß hat. Nach Bearbeitung der entsprechenden Literatur wurde auf den Methioninstoffwechsel eingegangen. Es zeigte sich, daß bei Lebergesunden unangenehme oder schädliche Nebenwirkungen einer evtl. Überdosierung nicht zu befürchten sind. Es wurden 40 Personen auf ihre normale Adaptationsfähigkeit hin untersucht, danach gleiche Messungen jeweils sofort, 7 oder 14 Tage nach täglicher Methioningabe durchgeführt. Die Methodik basierte auf den gängigen Instrumenten und Untersuchungsmöglichkeiten. Auf Grund der Vielzahl der einzelnen Untersuchungsergebnisse wurde eine statistische Auswertung mit dem international anerkannten X-Test vorgenommen. Die Fehlerbreite konnte - wenn man von der nicht zu umgehenden Subjektivität der Auftauchwertergebnisse absieht - in vertretbaren Grenzen gehalten werden.

Auf Grund der vorliegenden Darstellung und Untersuchungsergebnisse konnte eine signifikante Verbesserung des nächtlichen Sehens durch die orale Gabe von Methionin einwandfrei nachgewiesen werden. Es erscheint demnach gerechtfertigt, die essentielle Aminosäure Methionin bei Dunkeladaptationsstörungen als Medikament einzusetzen.

Literaturverzeichnis

1. STUDNITZ v., G. Die Ölkugeln der Zapfen und des Pigmentepithels und die Regeneration von Zapfensubstanz und Sehpurpur.
Pflügers Arch. Physiol. 243,
181 - 205, (1940).
2. STUDNITZ v., G. Sehvorgang und Sehstoffe.
Klin. Mbl. Augenhk. 118, 2- 15, (1951).
3. STUDNITZ v., G. Über die Beeinflussung der menschlichen Dunkeladaptation durch Vitamine.
Klin. Mbl. Augenhk. 111, 154, (1945/46).
4. HAMBURGER, F. A. Das Sehen in der Dämmerung.
Physiologie und Klinik. Wien, Springer, 1949.
5. HEINSIUS, E. Untersuchungen der Dämmersehleistung.
Klin. Mbl. Augenhk. 106, 443, (1941).
6. HEINSIUS, E. Über die Vergleichbarkeit von Prüfungsergebnissen der Dunkeladaptation und des Dämmersehens.
Klin. Mbl. Augenhk. 109, 204, (1943).
7. MONJÉ, M. Über den Einfluß des Heleniens auf die Dunkelanpassung von Menschen mit normalem Sehvermögen.
Graefes Arch. Ophth. 148, 679 - 705, (1948).
8. CÜPPERS, C. und E. WAGNER Zur pharmakologischen Beeinflussung der Netzhautfunktion. II. Teil: Die Beeinflussung der normalen Zapfenfunktion. Zur Therapie der gestörten Dunkeladaptation.
Klin. Mbl. Augenhk. 118, 288 - 308, (1951).
9. KLAES, H. und H. RIEGEL Die Beeinflussung der Dunkelanpassung des menschlichen Auges durch Adaptinol.
Med. Mschr. 5, 334 - 337, (1951).
10. NIEDERMEIER, S. Zur Frage der medikamentösen Beeinflussung der Dunkelanpassung in der Praxis.
Medizinische, Stuttgart, Sept. 1952, Nr. 37.

11. BEUNINGEN van, E.G.A. Die experimentellen und statistisch-biologischen Untersuchungsbedingungen zur Messung der Leistungssteigerung bei Dunkeladaptation.
Graefes Arch. Ophth. 149, 490 - 502, (1949).
12. LISCH, K. und J. SCHMID Läßt sich die Dunkeladaptation medikamentös beeinflussen?
Ber. Dtsch. Ophthalm. Ges. 61, 282 - 286, (1958).
13. NIEDERMEIER, S. Zur Nachtblindheit bei Rußlandheimkehrern.
Klin. Mbl. Augenhk. 116, 416 - 417, (1950).
14. GLEES, M. Normale und gestörte Dunkeladaptation.
Graefes Arch. Ophth. 145, 465 - 488, (1943).
15. WÜSTENBERG, W. Beeinflußt Adaptinol wirklich die normale Dunkeladaptation?
Klin. Mbl. Augenhk. 119, 524 - 526, (1951).
16. ROSE, H.W. und I. SCHMIDT Beeinflussung der Dunkeladaptation.
Kl. Wschr. 1947, 278 - 283.
17. IFFEIFFER, H. Versuche über die Wirkung des Heleniens auf die normale und herabgesetzte Dunkeladaptation.
Graefes Arch. Ophth. 159, 311 - 322, (1957/58).
18. HOSOYA, Y., H.S. FANG, M.T. PENG und T.F. HWANG Alterations in Dark Adaptation after the Oral Administration of Creatine and Methionine.
The Toboku Journal of Experimental Medicine, Vol.53, Nos. 1 & 2, 1950.

19. BLOCK, R.J. und D. BOLLING
Die Aminosäurezusammensetzung der
Proteine und Nahrungsmittel.
Springfield/Illinois 1951, II. Auflage.
Fortschr. chem. Forsch..
1, 211, (1949).
20. WIELAND, Th.
Science 90, 186, (1939).
21. ROSE, W.C. und C. RICE
Chem. a. Engin. News.
30, 2385, (1952).
22. ROSE, W.C.
J. Biol. Chem..
182, 541, (1950).
23. ROSE, W.C., J.E. JOHNSON und
W.J. HAINES
Ärzt. Wschr..
161, (1946).
24. KÜHNAU, J.
Physiol. Chemie.
Berlin, Göttingen, Heidelberg,
Springer-Verlag, (1951), II. Auflage.
25. FLASCHENTRÄGER
Lehrb. d. physiol. Chem.
Verlag B. Schwabe & Co., Basel,
1948, 26. Auflage.
26. ABDERHALDEN, E.
J. Biol. Chem.
134, 787, (1940).
27. VIGNEAUD du, V., J.P. CHANDLER,
M. COHN and C.B. BROWN
Chemist and Druggist.
149, 3554:433, (1948).
28. STEWART, C.P.
J. Physiol.
83, 275, (1935).
29. BEST, C.H., D.L. MCLEAN and
J.H. RIDOUT
Proc. Soc. Exper. Biol. Med.
44, 122, (1940).
30. KELLMERER, K. S. and G.P. HEIL
J. Exper. Med.
71, 569, (1940).
31. WHIPPLE, G.H. and F.S.
ROBSCHT-ROBBINS
Clin. Sc.
5, 133, (1944).
32. HIMS WORTH, H.P.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med.
41, 333, (1939).
33. GRIFFITH, W.H. and N.J. WADE
J. Nutrit.
21, 291, (1941).
34. GRIFFITH, W.H.

35. LINDENSCHMIDT, Th.-O. Dtsch. Zschr. Verdauungs-
Krkh..
9, 214, (1949).
36. BERG, J., R.E. PUND, V.P. SYDENSTRICKER, J. Nutrit.
W. Knowlton HALL, L.E. BOWLES und C.W. HOCK 33, 271, (1947).
37. LUDOVICI, P.P., A.E. AXELROD und B.B.CARTER Proc. Soc. Exper. Biol. a.
Med.
76, 670, (1951).
38. VELHAGEN, K. Der Augenarzt.
Thieme-Verlag, Stuttgart,
(1958).
39. WAERDEN van der und NIEVERGELT Tafeln zum Vergleich zweier
Stichproben mittels X-Test
und Zeichentest, Berlin, 1956.

Herrn Prof. Dr. R. Thiel, Direktor der Universitäts-Augenklinik zu Frankfurt am Main, danke ich für die Genehmigung, daß ich die Untersuchungen in seiner Klinik durchführen durfte.

Herrn Prof. Dr. J. E. Otto, Oberarzt der Universitäts-Augenklinik zu Frankfurt am Main, möchte ich an dieser Stelle für die Überlassung dieses interessanten Themas meinen besonderen Dank aussprechen.

Herrn Prof. Dr. Th. Graff, Leiter der Orthoptik der Universitäts-Augenklinik zu Frankfurt am Main, danke ich für die Anleitung bei den Versuchen.

Der Firma Degussa, Frankfurt am Main, und ihrem wissenschaftlichen Mitarbeiter Herrn Dr. med. A. Becher, bin ich für die Überlassung des Medikamentes sowie für ihre finanzielle Unterstützung besonders verbunden.

Verzeichnis meiner akademischen Lehrer

Prof. Dr. Wagner	Deutsche Sprache für Ausländer
Prof. Dr. Dabelow	Anatomie
Prof. Dr. Watzka	Mikroskopische Anatomie
Prof. Dr. Klages	Physik
Prof. Dr. Schriever	Physiologie
Prof. Dr. Lang	Physiologische Chemie
Prof. Dr. Strassmann	Chemie
Prof. Dr. Kern	Chemie
Prof. Dr. Troll	Botanik
Prof. Dr. Höhn	Botanik
Prof. Dr. Mislin	Zoologie
Dr. Gerhardt	Latein
Prof. Dr. Rotter	Pathologie
Prof. Dr. Kahlau	Pathologie
Prof. Dr. Lapp	Pathologie
Prof. Dr. Zimmermann	Pathologie
Prof. Dr. Starck	Topographische Anatomie
Prof. Dr. Frick	Topographische Anatomie
Prof. Dr. Martin	Innere Medizin
Prof. Dr. Radenbach	Innere Medizin
Prof. Dr. Hoff	Innere Medizin
Prof. Dr. Frey	Innere Medizin
Prof. Dr. Geißendörfer	Chirurgische Medizin
Prof. Dr. Weber	Chirurgische Medizin
Prof. Dr. Ungeheuer	Chirurgische Medizin
Prof. Dr. Güntz	Orthopädie
Prof. Dr. Kaeser	Frauenkrankheiten u. Geburtshilfe
Prof. Dr. Schwenzer	Frauenkrankheiten u. Geburtshilfe
Prof. Dr. Heller	Frauenkrankheiten u. Geburtshilfe
Prof. Dr. Brehm	Frauenkrankheiten u. Geburtshilfe
Prof. Dr. Rajewsky	Medizinische Strahlenkunde
Prof. Dr. de Rudder	Erkrankungen bei Kindern
Prof. Dr. Schmith	Gesundheitsfürsorge
Prof. Dr. Betke	Hygiene
Prof. Dr. Herzberg	Hygiene und Bakteriologie
Prof. Dr. Jürgens	Chemie und Mikroskopie
Prof. Dr. Zutt	Psychologie und Neurologie
Prof. Dr. Schwab	Psychiatrie
Prof. Dr. Degkwitz	Psychiatrie
Prof. Dr. Landes	Hautkrankheiten
Prof. Dr. Herrmann	Hautkrankheiten
Prof. Dr. Rechow	Zahn- und Kieferkrankheiten
Prof. Dr. Mittermaier	HNO-Krankheiten
Prof. Dr. Westermann	Pharmakologie
Prof. Dr. Holtz	Pharmakologie und Toxikologie
Prof. Dr. Thiel	Augenkrankheiten
Prof. Dr. Otto	Augenkrankheiten
Prof. Dr. Amelung	Naturheilkunde
Prof. Dr. Wiedemann	Naturheilkunde

Lebenslauf

Als Sohn des Beamten Resa Sarvestani und seiner Ehefrau Nosrath, geborene Mostafavi, wurde ich am 23.1.1937 in Teheran/Iran geboren.

1943 trat ich in die Nesami-Schule in Teheran ein. Ab 1949 besuchte ich zunächst die Oberschule Asadabadi und ab 1952 die in Teheran besonders bevorzugte Oberschule Darolfonum, wo ich 1956 die Reifeprüfung ablegte.

Im März 1957 kam ich nach Deutschland und immatrikulierte mich ab 4.4.1957 in der Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz am Rhein. Dort absolvierte ich am 6.8.1960 das Physikum.

Anschließend wechselte ich zur Johann Wolfgang Goethe-Universität zu Frankfurt am Main über. Hier nahm ich regelmäßig an 6 klinischen Semestern teil und habe am 12.3.1964 die ärztliche Prüfung voll bestanden.

Sarvestani

